Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der
Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Histologische und biochemische Untersuchungen an ischämisch geschädigten Rattengehirnen nach intravenöser Heparingabe

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)

der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Ludwig Schaaf
aus Baden-Baden

1980

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der
Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Histologische und biochemische Untersuchungen an ischämisch geschädigten Rattengehirnen nach intravenöser Heparingabe

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)

der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Ludwig Schaaf
aus Baden-Baden

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. G. Rassner
1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Durst
(Professor Dr. L. Koslowski)
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Oehmichen

Meinen Eltern in Dankbarkeit

Herrn Prof. Dr. J. Durst danke ich für die Überlassung des Themas und für seine grosszügige, freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. J. Peiffer danke ich für die freundliche Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. W. Heller und Herrn Privatdozent Dr. M. Oehmichen danke ich für wertvolle Ratschläge und Anregungen.

Besonders bedanke ich mich bei Herrn Dr. H. Wiethölter für die Unterstützung und Auswertung der histologischen Präparate und Anfertigung der Abbildungen.

Bei Herrn Dr. H. Selzer bedanke ich mich dafür, daß ein Teil der Tierversuche in seinem Forschungslabor durchgeführt werden konnte.

Herrn Oberpräparator H. Grüninger für die unermüdliche und grosse Hilfe bei den Tierversuchen, Frau S. Hafenrichter für die technische Anfertigung der histologischen Präparate bin ich zu ganz besonderem Dank verpflichtet.

Allen Mitarbeitern des Institutes für Hirnforschung der Universität Tübingen, der Abteilung für experimentelle Chirurgie der chirurgischen Universitätsklinik Tübingen, der Universitätsbibliothek der Universität Tübingen danke ich für die Mithilfe.

Inhaltsverzeichnis

Seite

1. Einleitung 1

2. Allgemeiner Teil 3

2.1. Pathologische Anatomie und Pathophysiologie des hypoxisch oder ischämisch geschädigten Gehirns

2.1.1. Hirndurchblutung 6
2.1.2. Nervenzellschäden 8
2.1.3. Gefäßwandveränderungen und Endstrombahn 13
2.1.4. Hirnödem und Störung der Bluthirnschranke 15
2.1.5. Wiederbelebungszeit und Reversibilität 17

2.2. Biochemie des hypoxisch oder ischämisch geschädigten Gehirns

2.2.1. Hirnstoffwechsel bei ungestörter Durchblutung 19
2.2.2. Hirnstoffwechsel bei kompletter Ischämie 21
2.2.2.1. Verbrauch von Energiereserven 21
2.2.2.2. Verbrauch von anaerob metabolisierbarem Substrat 23
2.2.3. Hirnstoffwechsel bei inkompletter Ischämie 24
2.2.4. Die Widerstandsfähigkeit des Gehirns beeinflussende Faktoren 25
2.2.5. Vergleich der biochemischen Veränderungen mit den neuropathologischen Schäden 27

3. Experimenteller Teil — Seite

3.1. Material und Methoden

3.1.1. Versuchstiere und Versuchsanordnung 3o
3.1.2. Histologische Methoden 33
3.1.3. Biochemische Methoden 49

3.2. Ergebnisse

3.2.1. Vorversuche
3.2.1.1. Versuche zu der Frage des ein- oder doppelseitigen Karotistourniquets 52
3.2.1.2. Versuche zu dem Vergleich der Überlebensdauer nach unterschiedlicher Tourniquetdauer ohne und mit Heparinanwendung 54
3.2.2.3. Versuche zu der Ermittlung einer adäquaten Volumenbelastung und des geeigneten Injektionszeitpunktes 59

3.2.2. Histomorphologische Ergebnisse
3.2.2.1. Nervenzellschädigungen 60
3.2.2.2. Blutungen 63
3.2.2.3. Gefäßwandveränderungen und Beurteilung der Endstrombahn 66

3.2.3. Biochemische Ergebnisse 69

4. Diskussion 72

5. Zusammenfassung 91

6. Literaturverzeichnis 93

7. Anhang (Tabellen) 140

1. Einleitung

In den letzten Jahren ist eine ständig steigende Zahl von Unfallverletzten zu verzeichnen, die zugleich ein Schädelhirntrauma und einen Schock erleiden (77, 131). In den meisten Fällen handelt es sich um polytraumatisierte Patienten, wobei häufig neben primär traumatischen Hirnschäden auch sekundäre, vorwiegend ischämische Hirnschäden auftreten (79, 325). Die Pathophysiologie des Polytraumas ergibt sich aus dem Zusammenwirken von Organ- bzw. Gewebstraumata und dem Schockzustand, der vor allem Störungen der Mikrozirkulation zur Folge hat (78, 79). Im Mittelpunkt des Krankheitsbildes steht die generalisierte, intravasale Gerinnung mit einer Verlegung vor allem der terminalen Lungenstrombahn durch Mikrothromben (3, 378). Wegen der schockinduzierten respiratorischen Insuffizienz wird seit Jahren Heparin in sogenannter low dose (1 500 IE/kg Körpergewicht) routinemäßig gegeben (118).

Die Frage, ob diese Therapie (oder sogar eine Vollheparinisierung) eines Patienten mit Hirnschäden und Verbrauchskoaglopathie (211, 325, 378) (ausgenommen natürlich Patienten mit Frakturen)- trotz theoretisch

erhöhter Blutungsgefahr unbedenklich ist, war der Ausgangspunkt für die vorliegende tierexperimentelle Arbeit. Die Frage war: Führt Heparin in einer bestimmten Dosierung an geschädigten Rattengehirnen zu einer Hirnblutung? Dabei mußte sich die Arbeit auf eine ischämische Schädigung der Rattengehirne beschränken, da bei traumatisch bedingten Gefäßwandeinrissen im Gehirn nach Heparinisierung zweifelsfrei eine verstärkte Blutungsneigung vorliegt.

Eine weitere Frage ergab sich im Laufe der Versuche: Hat Heparin auf die Endstrombahn der Hirngefäße und auf ischämische Nervenzellschäden eine Wirkung bzw. werden die postischämischen Überlebenschancen der Versuchstiere durch Heparinanwendung beeinflußt ?

2. Allgemeiner Teil

Im allgemeinen Teil sollen die für die Einordnung und Interpretation der Versuchsergebnisse notwendigen pathophysiologischen, neuropathologischen und biochemischen Grundlagen dargestellt werden.

Folgende Begriffe des Sauerstoff- bzw. Blutmangels müssen definiert werden: Hypoxie, Anoxie und Ischämie.

Zu Hypoxie kommt es, wenn entweder der arterielle Sauerstoffdruck (hypoxische Hypoxie) oder die Hämoglobinkonzentration (anämische Hypoxie) auf Werte absinken, die zu morphologischen und biochemischen Veränderungen im Gewebe führen. Der Perfusionsdruck ist normal oder erhöht, es besteht keine Obstruktion der zuführenden Gefäße, und die Substratversorgung bleibt uneingeschränkt erhalten (346, 347).

Unter Anoxie versteht man eine totale Unterbrechung der Sauerstoffzufuhr zu den Geweben. Die Substratversorgung (z.B. mit Glucose) und der Abtransport von Metaboliten (z.B. Lactat) sind nicht beeinträchtigt (39, 291).

Wird die Blutversorgung eines Organs vermindert oder

aufgehoben, so spricht man von inkompletter bzw. kompletter Ischämie. Dies geschieht z.B. durch Gefäßverschluß oder erhöhten Gewebedruck. Das betroffene Gewebe kann nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt werden. Stoffwechselprodukte werden nicht mehr abtransportiert. Es kommt zu irreversiblen Veränderungen, die früher auftreten als bei Hypoxie und Anoxie. Die Erholungszeit nach Ischämie ist verlängert (273, 346, 347).

Um Hypoxie, Anoxie oder Ischämie des Gehirns im Tierexperiment zu erreichen, werden in der Literatur verschiedene Modelle beschrieben. Reine Hypoxie läßt sich z.B. durch Stickstoffbeatmung (13, 142, 177), in der Unterdruckkammer (91, 141, 269) oder durch Senkung des Sauerstoffgehaltes der Atemluft (10, 241, 242, 281, 282, 359, 401) erzeugen (weitere Tiermodelle siehe Tabelle 1, 2, 3, 4, Anhang). Hypoxie kombiniert mit Ischämie tritt z.B. bei einseitigem Karotistourniquet mit gleichzeitiger Stickstoffbeatmung auf (43, 44, 45, 46, 62, 74, 75, 155, 219, 221, 247, 328, 356). Inkomplette Ischämie läßt sich z.B. durch ein- (64, 179, 180, 255, 261, 285, 286, 300, 327, 329, 389) oder doppelseitiges (61, 112, 177, 214, 283, 312, 397, 403) Karotistourniquet sowie durch Hypotension infolge Aderlaßes (32, 33, 34, 340, 341), komplette Ischämie durch

intrakranielle Drucksteigerung (z.B. durch Liquorinfusion (106, 194, 200, 201, 225, 240, 263, 283, 365, 397)), das Anlegen aufblasbarer Halsmanschetten (25, 119, 121, 137, 156, 161, 262, 292, 352, 373, 375, 394), Abklemmen der Aorta (9, 42, 55, 56, 168, 351, 393, 402) oder infolge kompletten Kreislaufstillstandes (80, 175, 259, 267, 288) erreichen.

2.1. Pathologische Anatomie und Pathophysiologie des hypoxisch oder ischämisch geschädigten Gehirns

2.1.1. Hirndurchblutung

Die Hirndurchblutung ist physiologischerweise von mehreren Faktoren abhängig (153, 210, 239, 384). Eine Änderung des transmuralen Druckes (Differenz aus Perfusionsdruck und intracraniellem Druck) führt zu einer Gefäßreaktion (Bayliss-Effekt)(361). Dieser Mechanismus garantiert eine in gewissen Grenzen von Druckschwankungen unabhängige (konstante) Hirndurchblutung (Autoregulation) (308). Eine konstante Hirndurchblutung wird in der Literatur bei einem systemischen Blutdruck zwischen 60 und 160 mm Hg angegeben. Außerhalb dieser Grenzen wird die Hirndurchblutung direkt vom systemischen Blutdruck abhängig (148, 200, 212, 309, 382). Geringgradige intracranielle Druckänderungen (88) bzw. venöse Druckschwankungen (407) haben kaum einen Einfluß auf die Hirndurchblutung. Die Hirndurchblutung ist außerdem von humoralen Faktoren abhängig. Steigen die arterielle CO_2-Konzentration (140, 266, 333, 334) bzw. der extrazelluläre pH-Wert (23, 98, 214, 332, 348, 349, 384) (z.B. bei Hypoventilation) an, so erhöht sich die Hirndurchblutung.

Sinkt dagegen die arterielle CO_2-Konzentration, so nimmt die Hirndurchblutung ab (313, 314, 336, 395, 396). Arterielle Sauerstoffkonzentration und arterieller pH-Wert haben auf die Hirndurchblutung nur einen geringen Einfluß (22, 147).

Bei Hypoxie oder Ischämie ist die Autoregulation der Hirndurchblutung aufgehoben (109, 204), d.h. die Durchblutung wird direkt vom systemischen Blutdruck abhängig (316, 381). Häufig sprechen die Gefäße nicht mehr auf Änderungen der arteriellen CO_2-Konzentration an (30, 144, 213, 383).

2.1.2. Nervenzellschäden

Neben einer Störung der Hirndurchblutung treten bei Hypoxie oder Ischämie funktionelle und morphologische Nervenzellveränderungen auf. Betrifft der Sauerstoffmangel das gesamte Gehirn, reagieren die Nervenzellen bestimmter Gebiete empfindlicher als die anderer Regionen (selektive Vulnerabilität). Die empfindlichsten Nervenzellen sind einerseits jene, die im Grenzgebiet der Versorgung zweier Arterien liegen, und andererseits die Zellen des Neocortex und Hippocampus (hier speziell die des Sommerschen Sektors) (33, 34, 36, 37, 41, 43, 45, 46, 52, 65, 175, 179, 219, 221, 272, 323, 328, 355, 357, 362). Kleinere Nervenzellen reagieren empfindlicher auf Sauerstoffmangel als große Neurone (37, 137, 182, 221, 328, 402). Die Schäden sind um so ausgeprägter, je länger Hypoxie oder Ischämie andauern, und je mehr Zeit nach Beendigung der Hypoxie bzw. Ischämie verstrichen ist (9, 13, 34, 37, 44, 45, 46, 52, 64, 137, 155, 179, 219, 221, 328, 385, 403). Bei den hypoxischen und ischämischen Nervenzellveränderungen handelt es sich um einen fast ausschließlich in einer Richtung fortschreitenden Prozeß, der nur bis zu einem gewissen Grad reversibel ist, und an dessen Ende die ischämische Zellnekrose steht (47, 65, 119, 121).

Lichtmikroskopisch zeigen sich nach Hypoxie und Ischämie

folgende charakteristische Veränderungen der Nervenzellen: Nach Colmant (65) tritt als erste Veränderung eine Tigrolyse auf. Es handelt sich um einen Schwund der Ribonucleinsäure und des Plasmaproteins, der deutlich von der Ischämiedauer abhängig ist (143, 209). Die "ungefärbten Bahnen" zwischen den Nissl-Schollen werden undeutlicher. Die Tigrolyse ist meist reversibel und posthypoxidotisch u.U. noch mehrere Tage nachweisbar (65).
Brierley (36, 37) beschreibt als erste lichtmikroskopisch sichtbare Veränderung eine "Mikrovakuolisation" der Nervenzellen, d.h. eine Vakuolenbildung in dem normal oder etwas stärker angefärbten Zytoplasma. Als Zeichen des beginnenden Ödems (siehe Seite 15) sind manche Neurone von etwas helleren, manchmal geschwollenen Astrozytenfortsätzen umgeben. Schreiten die Veränderungen im Laufe der Zeit weiter fort, kommt es zu einer Abblassung der Kernmembran und einer Trübung des Kerninhaltes mit noch deutlich sichtbarem Nucleolus. Zytoplasma und Kern schrumpfen. Der Kern färbt sich dunkel an. Hiervon morphologisch schwer abzugrenzen sind artifiziell bedingte Zellveränderungen ("dark neurons") (37, 41). Teile der äußeren Zellschichten können abreißen und schmale Plasmabrücken bleiben in dem die Zelle umgebenden "Schrumpfraum" zurück. Auf der Zell-

oberfläche erscheinen die sich retrahierenden Plasmareste als stark basophile Körperchen ("Inkrustationen") (65).

Im Elektronenmikroskop entsprechen diese lichtmikroskopisch sichtbaren ischämischen Nervenzellveränderungen zunächst einem Anschwellen der Mitochondrien ("Mikrovakuolisation"). Ihre Doppelmembran ist intakt, die cristae jedoch brechen unterschiedlich stark auseinander. Im weiteren Verlauf verlieren die Zisternen des granulären endoplastmatischen Reticulums ihre parallele Ordnung. Solitäre Ribosomen treten vermehrt auf. Die Golgi- Vesikel sind etwas geschwollen, und die Zytoplasmadichte ist vermehrt. Später sind nur noch einzelne Zellorganellen erkennbar, und es beginnt die Autolyse durch freiwerdende lysosomale Enzyme (37, 41, 209).

Der zeitliche Ablauf der ischämischen Nervenzellveränderungen wird von einigen Autoren (36, 37) grob schematisch in vier aufeinanderfolgende Stadien eingeteilt (s. Tab. 5, S. 12): Das erste Stadium (Tigrolyse bzw. Mikrovakuolisation) tritt schon nach nur sehr geringer Sauerstoffmangelbelastung auf (z.B. nach einer Stickstoffexposition von 5 Minuten Dauer in Verbindung mit einem einseitigen Karotistourniquet). Die Schäden sind sofort oder wenige Minuten nach dem Ende der Hypoxie sichtbar und bilden sich nach 2 1/2 bis 4 Stunden zurück (37, 41, 137, 219, 288).

Beim zweiten Stadium, das 30 Minuten bis 3 Stunden nach einer ischämischen Belastung auftritt, handelt es sich um die erstmals von Spielmeyer 1922 beschriebenen " klassischen " ischämischen Zellveränderungen, die die gesamte Nervenzelle betreffen (dunkler Kern und geschrumpftes Zytoplasma) (33, 34, 43, 44, 45, 64, 65, 137, 155, 179).

Nach 2 bis 4 Stunden ist die ischämisch geschädigte Nervenzelle in das dritte Stadium, d.h. in das Stadium der ischämischen Nervenzellveränderungen mit Inkrustationen eingetreten (stark basophile Plasmareste auf der geschrumpften Zelloberfläche). Schließlich sinkt die Anfärbbarkeit der Zelle, und es folgt das vierte Stadium (Stadium der homogenisierten Zellveränderungen). Der Abbau der nekrotischen Nervenzellen dauert bis zu 10 Tagen (32, 33, 65, 155, 179, 262). Obwohl diese ischämischen Nervenzellveränderungen an Versuchstieren beobachtet und studiert worden sind, zeigt die Erfahrung, daß mit Ausnahme der Mikrovakuolisation ähnliche Verhältnisse auch an menschlichen Gehirnen vorgefunden werden können (1, 16, 37, 97, 139, 268).

Kennzeichen hypoxisch oder ischämisch geschädigter Nervenzellen

Stadium	Auftreten der Schäden nach Beendigung der Hypoxie	Lichtmikroskop	Elektronenmikroskop
1. "erstes Stadium"	sofort bis 2 h	Tigrolyse Mikrovakuolisation	geschwollene Mitochondrien
2. "ischämische Veränderungen" (Spielmeyer)	1/2 bis 3 h	Neuron: geschrumpft pyramidenförmig Nucleus: dreieckig dunkel gefärbt "Hyperchromatose" Nisslsubstanz: vermindert	Dissoziation des granulären endoplasmatischen Retikulums vermehrt solitäre Ribosomen
3. ischämische Zellveränderungen mit Inkrustationen	2 bis 4 h	basophile Zytoplasmareste auf geschrumpfter Zelloberfläche ("Inkrustationen")	-
4. Nekrose	bis 10 Tage	Anfärbbarkeit des Zytoplasmas sinkt	Autolyse durch lysosomale Enzyme

Tabelle Nr. 5 zu Seite 10

2.1.3. Gefäßwandveränderungen und Endstrombahn

Der Sauerstoffmangel führt sowohl zu Nervenzellschädigungen als auch zu Gefäßwandveränderungen (9, 43, 44, 45, 46, 137, 142, 155, 175, 179, 221, 247, 250, 262, 288, 379, 403). Um das Ionengleichgewicht zwischen Intra- und Extrazellulärraum aufrecht zu erhalten, muß die Natrium- bzw. Kaliumkonzentration in den jeweiligen Kompartimenten mit Hilfe der ATP-abhängigen Natrium-/Kaliumpumpe konstant gehalten werden. Sinkt die ATP-Konzentration infolge des Sauerstoffmangels, wird die Natrium-/Kaliumpunpe empfindlich in ihrer Funktion gestört (83, 85, 87, 235): Natrium und Wasser strömen aus dem extrazellulären Raum in die Astrozyten bzw. aus dem intravasalen Raum in die Endothelzellen ein (101). Die Endothelzellen schwellen an, und es können sich Endothelausstülpungen ("blebs") bilden. Dies führt zu einer Verengung des Kapillarlumens, wobei die Viskosität des Blutes infolge der Flüssigkeitsabgabe an die Endothelzellen bzw. an die perivaskulären Zellen zunimmt (100, 384). Dadurch wird eine Zirkulation bzw. Rezirkulation zunehmend erschwert, was bis zu einer völligen Stagnation des Blutflusses führen kann. Dies hat man auch als "No-Reflow Phänomen" bezeichnet (5, 60, 153). Einen Überblick über die in

der Literatur beschriebenen postischämischen Gefäßwand-
veränderungen am Gehirn von Versuchstieren gibt die
Tabelle (s. Tab. 6, Anh.).

2.1.4. Hirnödem und Störung der Bluthirnschranke

Ein Hirnödem kann bei hypoxischer und ischämischer Schädigung des Gehirns neben den oben beschriebenen Nervenzell- und Gefäßwandveränderungen auftreten.
Pathophysiologisch werden nach Klatzo (1967) zwei verschiedene Formen des Hirnödems, das vasogene Ödem (ehemalige Bezeichnung: Hirnödem) und das zytotoxische Ödem (ehemalige Bezeichnung: Hirnschwellung) unterschieden (100, 202, 405). Beim vasogenen Ödem führt die erhöhte Kapillarpermeabilität zu einem verstärkten Austritt von Flüssigkeit aus der Blutbahn in den Extrazellulärraum. Die erhöhte Permeabilität der Hirnkapillaren ist auf das Engste mit Veränderungen der Bluthirnschranke verbunden (40, 178, 244, 271, 307). Verschiedene pathophysiologische Mechanismen können zu einer vorübergehenden Öffnung der interendothelialen Verbindungen (hier im wesentlichen von "tight junctions") führen (17, 82, 125, 162, 311). Hochmolekulare Stoffe (z.B. Albumin) treten aus dem intravasalen Raum infolge des hydrostatischen Druckgradienten in den Extravasalraum ein (170, 288, 294). Ein vasogenes Ödem tritt vor allem bei Kälteläsionen (12), mechanischen Traumata (238, 363, 364), Hirninfarkten (149) und experimentell erzeugten Hirntumoren (193) auf.

Beim zytotoxischen Hirnödem stehen Störungen des Zellstoffwechsels und des aktiven Ionentransports zwischen den verschiedenen Zellkompartimenten im Vordergrund. Zelluläre Elemente (Neurone, Glia, Endothelzellen) und subzelluläre Elemente (Mitochondrien, Golgi-Apparat) können anschwellen und damit den Extrazellulärraum verkleinern ("Zellschäden des 1. Stadiums", s. S. 10) (117). Die Schädigung der Ionenpumpe infolge ATP-Mangels bei Hypoxie führt zu einem Anstieg der intrazellulären Natrium- und Wasserkonzentration (111, 330). Sind vorwiegend die Endothelzellen vom ATP-Mangel betroffen, kann dies zum "No-Reflow-Phänomen" führen (Ausbleiben der Rezirkulation, s. S. 13). Da Flüssigkeit die Bluthirnschranke frei zu passieren vermag, sind beim zytotoxischen Ödem Kapillarpermeabilität und Intaktheit der Bluthirnschranke von untergeordneter Bedeutung (93, 224, 318, 353). Das zytotoxische Hirnödem tritt vor allem bei cerebraler Hypoxie (11, 15, 35, 80, 180, 284, 285, 300, 354, 397, 402), Wasserintoxikation (229) (Hyposmolarität) oder bei der Einwirkung anderer Noxen auf (Cyanid (141, 142, 218), Zinn (191, 371)). Vasogenes und zytotoxisches Ödem können als voneinander unabhängige Prozesse auftreten, jedoch auch gleichzeitig vorkommen oder auseinander hervorgehen (94, 95, 96, 226, 317, 372). In der Praxis ist die eindeutige Zuordnung eines vorliegenden Ödems zu einer der beiden Formen oft schwierig (38, 114).

2.1.5. Wiederbelebungszeit und Reversibilität

Als komplette Wiederbelebungszeit des Gehirns wird diejenige Zeit bezeichnet, nach der eine vollständige Wiederbelebung gerade noch möglich ist, d.h. ohne daß morphologisch und funktionell nachweisbare Schäden im Gehirn auftreten. Sie wird in der Literatur für das Gehirn verschiedener Versuchstiere zwischen 4 und 8 Minuten nach kompletter Ischämie angegeben (115, 130, 157, 161, 324).
Die Reversibilität der Zellschäden bezieht sich darauf, daß sich unter bestimmten Bedingungen (s.u.) morphologisch sichtbare Veränderungen z.B. nach Hypoxie bzw. Ischämie wieder zurückbilden können (161).

Bei Wiederbelebungszeit und Reversibilität spielt der Blutdruck in der postischämischen Erholungsphase eine wichtige Rolle. Verschiedene Autoren (5, 14, 56, 69, 151, 268) beschreiben bei Ischämiemodellen eine postischämische Hypotension, d.h. der Blutdruck fällt während und nach der ischämischen Belastung auf Werte bis zu 20 mm Hg ab (248, 351). Es wird vermutet, daß es sich hier um eine direkte Schädigung des Vasomotorenzentrums handelt (207). Andere Autoren machen für den postischämischen Blutdruckabfall eine

im Verhältnis zur schockinduzierten Kapazitätserhöhung insuffiziente Herzleistung verantwortlich (42, 157, 173, 175, 261).

Weitere tierexperimentelle Untersuchungen unterstreichen die Bedeutung des Blutdrucks in der postischämischen Phase. Beim Vergleich von Tiergruppen, die in der postischämischen Erholungsphase nach einer Ischämiedauer von 10 und 15 Minuten Infusionen mit vasopressorischen Substanzen bekommen hatten, und solchen, die lediglich beatmet worden waren, zeigten sich bei den ersteren schon nach zwei Stunden deutliche Zeichen der Erholung (Spontanatmung, Kornealreflex, Pupillenreflex) (55, 56). Auch alle anderen Autoren, die Erholungszeichen des Gehirns nach längerer Ischämiedauer (bis zu 1 Stunde) nachweisen konnten, sorgten dafür, daß der Blutdruck in der postischämischen Phase nicht unter normale Werte absank (9, 120, 156, 168, 169, 172, 174, 175, 192, 194, 305, 352, 385).

2.2. Biochemie des hypoxisch oder ischämisch geschädigten Gehirns

2.2.1. Hirnstoffwechsel bei ungestörter Durchblutung

Das Gehirn benötigt 20 % des Ruheenergiebedarfs des Gesamtorganismus für seine Funktion, obwohl sein Gewicht nur 2 % des gesamten Körpergewichts ausmacht (152, 293, 315). Der hohe Ruheenergiebedarf dient der Aufrechterhaltung der elektrischen Erregbarkeit und der Restitution nach elektrischer Entladung. Außerdem wird die Energie für die Synthese chemischer Verbindungen, insbesondere für den Aufbau von Proteinen benötigt (153, 239, 273, 346). Glucose ist im Gehirn das Hauptsubstrat. Nur in Ausnahmefällen (z.B. Hunger) werden andere Substrate (z.B. Ketonkörper) verstoffwechselt (407). 90 % der Glucose werden zu Kohlendioxid und Wasser oxidiert, der Rest wird auch unter normalen Bedingungen nur bis zum Pyruvat bzw. Lactat abgebaut. Dies bedeutet jedoch nicht, daß die Gehirnzellen am Rande der Hypoxie leben (265, 280). Die bei der Glucoseoxidation gewonnene Energie wird in Form von ATP gespeichert. Der Abbau der Glucose im Gehirn vollzieht sich im wesentlichen von Glucose oder Glykogen über das Pyruvat oder Lactat (176). Das Pyruvat wird dann

im Citratcyklus oxidativ zu 3 Molekülen CO_2 abgebaut. Außerdem entstehen 4 $NADH_2$ und 1 $FADH_2$, die als Wasserstofflieferanten für die biologische Oxidation dienen. Bei ausreichendem Sauerstoffangebot führt der glykolytische Abbau der Glucose nicht bis zum Lactat (anaerobe Glykolyse), sondern nur bis zum Pyruvat, das dann in der oben beschriebenen Weise weiter verstoffwechselt wird (342).

2.2.2. Hirnstoffwechsel bei kompletter Ischämie

Bei einem Stillstand der Gehirndurchblutung sind die geringen Sauerstoffreserven des Gewebes in wenigen Sekunden aufgebraucht. Folgende metabolische Prozesse werden ausgelöst (293, 301, 344, 345):

a) Die Energiereserven des Gewebes werden aufgebraucht.
b) Substrate, die auf anaerobe Weise verstoffwechselt werden können, werden verbraucht.
c) Metabolite reichern sich an.

2.2.2.1. Verbrauch von Energiereserven

Wie schnell die Energiereserven aufgebraucht werden, hängt einerseits von der Stoffwechselaktivität des Gewebes ab und andererseits davon, inwieweit das Gewebe in der Lage ist, auf die anaerobe Energieproduktion umzustellen. Wenn in der Atmungskette kein ATP mehr gebildet wird, nehmen die ATP-Vorräte schnell ab. Noch vorhandenes ATP wird durch Hydrolyse gespalten, katalysiert von zellulären ATP-asen.

$$ATP + HOH \longrightarrow ADP + P$$

Drei Reaktionen verhindern ein allzuschnelles Absinken des ATP-Spiegels (75, 389):

1. Phosphokreatin wird mit Hilfe der Kreatinphosphokinase in ATP umgewandelt:

   $PCr + ADP + H^+ \xrightarrow{CPK} Cr + ATP$

2. ADP wird mit Hilfe der Adenylatkinase zu ATP und AMP umgewandelt:

   $ADP + ADP \xrightarrow{AK} ATP + AMP$

3. Glucose oder Glykogen wird zu Lactat abgebaut (anaerobe Glykolyse), wobei ebenfalls ATP gebildet wird (110, 227):

   $Glucose + 2\ ADP + 2P \longrightarrow 2\ Lactat + 2\ ATP$

   $Glykogen + 3\ ADP + 3P \longrightarrow 2\ Lactat + 3\ ATP$

Die aerobe Glykolyse reagiert außerordentlich empfindlich auf Sauerstoffmangel. Hauptfaktoren, die die Glykolyse beeinflussen, sind Veränderungen der Gewebskonzentrationen der energiereichen Phosphate (z.B. Posphokreatin, ATP, ADP und AMP) (228). Lactat kann auch dann im Gewebe angereichert sein, wenn es noch nicht zu einem Absinken des ATP-Spiegels gekommen ist (10, 281, 282) (s. Tab. 3, 4, Anh.). Deshalb ist eine

erhöhte Lactatproduktion einer der empfindlichsten Indikatoren für zellulären Sauerstoff- bzw. Substratmangel (108, 187, 188, 356, 390). Dadurch ist zu verstehen, warum es erst relativ spät zu einem Absinken der ATP-Konzentration kommt, während schon sehr früh ein Anstieg der Lactatkonzentration zu verzeichnen ist (76, 112, 165, 262).

2.2.2.2. Verbrauch von anaerob metabolisierbarem Substrat

Wie beschrieben, kommt es zu einer massiven Stimulation der anaeroben Glykolyse, sodaß die Lactatkonzentration solange ansteigt, bis Glucose und Glykogen verbraucht sind (31, 261, 306). Die NAD^+-Konzentration steigt infolge der erhöhten Lactatproduktion an. Deshalb werden alle Redoxsysteme in Richtung der reduzierten Reaktionspartner verschoben (z.B. NADH/NAD, $FADH_2$/FAD, Lactat/Pyruvat, Malat/Oxalacetat) (10). Da in der Atmungskette kein Elektronentransport mehr stattfindet, sammeln sich Wasserstoffionen im Gewebe an (246). Die Zunahme des Lactat-/Pyruvatquotienten und anderer Redoxsysteme führt dann zu einer allgemeinen Gewebsacidose (338).

2.2.3. Hirnstoffwechsel bei inkompletter Ischämie

Die biochemischen Erscheinungen bei den verschiedenen Abstufungen der Hypoxie und bei inkompletter Ischämie sind denen bei kompletter Ischämie qualitativ ähnlich (281, 282, 293). Die ATP-Konzentration sinkt ebenfalls relativ spät ab (10, 86, 163, 165, 232, 233, 327, 329, 359, 367), und es tritt eine Aktivierung der anaeroben Glykolyse (75, 123) mit Ansteigen der Lactatkonzentration bzw. des Lactat-/Pyruvatquotienten (67, 113, 189, 200, 201, 339, 340, 341) auf. Der Lactat-/Pyruvatquotient kann im Falle der relativen oder inkompletten Ischämie wesentlich stärker ansteigen als bei kompletter Ischämie. Hierbei ist die Substratversorgung des Gewebes nicht vollständig unterbrochen, sondern z.B. im Falle der reinen Hypoxie sogar noch vollständig erhalten, womit sich die massive Lactatacidose im Gehirn erklären läßt (86, 128, 329) (s. Tab. 3, 4, Anh.).

2.2.4. Die Widerstandsfähigkeit des Gehirns beeinflussende Faktoren

Tierexperimentell konnte gezeigt werden, daß durch Hypothermie die Zeit, die das Gehirn bei kompletter Ischämie ohne irreversible neuronale Schäden überstehen kann, wesentlich verlängert werden kann (6, 29, 158, 159, 252, 255, 376, 392). Wenn die Körpertemperatur um 10 ^{o}C abnimmt, verringert sich der Sauerstoffbedarf des Gehirns nach dem allgemeinen Reaktionsprinzip um die Hälfte (63, 208).

Außer der Temperatur beeinflußt auch die Narkose die Widerstandsfähigkeit des Gehirns gegenüber Sauerstoffmangel. Nilsson und Siesjö fanden schon bei einer Dosierung von 50 mg/kg Körpergewicht Pentobarbital eine Abnahme der Durchblutung und des Sauerstoffverbrauchs des Gehirns um 20 % (279). Die Wirkung der Barbiturate auf Hirndurchblutung und Sauerstoffverbrauch ist dosisabhängig (279). Die Energieversorgung des Gehirns wird dabei nicht beeinträchtigt, sodaß die Abnahme des Sauerstoffverbrauchs nicht sekundär durch eine mangelhafte Sauerstoff- oder Substratversorgung bedingt sein kann (234, 278). Andere Autoren kommen zu ähnlichen Ergebnissen (4, 26, 58, 127, 134, 162, 237, 253, 256, 257, 258, 299). Außerdem wird über eine Verminderung der Glykolyse

und damit einen Anstieg der Glucosekonzentration und eine Abnahme der Lactatkonzentration im Gehirn berichtet (103, 135, 197, 243, 274, 275, 370). Wahrscheinlich besteht die Schutzwirkung von Hypothermie und Anaesthesie darin (8, 133, 276, 297, 350, 391, 393, 398), daß der Energiebedarf des Nervengewebes infolge herabgesetzter Funktion geringer ist (273, 277, 346, 386). Bei mäßiger Hyperkapnie kommt es zu einem Absinken des Hirnstoffwechsels (105, 205, 217), der Lactat-/Pyruvatquotient steigt an (104, 107, 136, 232).

2.2.5. Vergleich der biochemischen Veränderungen mit den neuropathologischen Schäden

Faßt man die biochemischen Versuchsergebnisse über die postischämische Erholungsphase des Gehirns zusammen, so zeigt sich Folgendes: Der ATP-Gehalt normalisiert sich nach kurzer Sauerstoffmangelbelastung relativ früh (74, 75, 156, 188, 225, 283, 347, 375) (z.B. nach einer Anoxiedauer von 6 bzw. 15 Minuten und einer Erholungsdauer von 2 Stunden)(74). Hält der Sauerstoffmangel jedoch länger an (z.B. 60 Minuten), bleibt der ATP-Gehalt auch nach einer Erholungsdauer von 8 Stunden vermindert (156). Der Abbau der Lactatacidose im Hirngewebe dauert wesentlich länger (z.B. nach einer Anoxie von 60 Minuten Dauer ist die Lactatkonzentration noch nach 2 Stunden erhöht)(74, 225, 375) (Einzelheiten s. Tab. 3, 4, Anh.).
Über eine Normalisierung des Elektroencephalogramms in der postischämischen Erholungsphase wird in der Literatur nicht berichtet. Daher ist anzunehmen, daß es sich um irreversible Schäden handelt (156, 225).

Vergleicht man die biochemischen Befunde mit den neuropathologischen Veränderungen, treten bereits nach einer Stickstoffbeatmung von 5 Minuten Dauer

und einem einseitigen Karotistourniquet irreversible Schäden an den Nervenzellen des Gehirns auf (45, 142, 221). Ein Teil der biochemischen Versuche wurde an isolierten Gehirnen durchgeführt, sodaß systemische Faktoren die Ergebnisse nicht beeinflussen konnten (74, 75, 156, 390). Bei einem anderen Teil der Versuche handelt es sich um eine "blutlose Ischämie" (erzeugt durch intracranielle Drucksteigerung nach Liquorinfusion), sodaß Reperfusionsstörungen in der postischämischen Erholungsphase in geringerem Maße festzustellen waren als bei anderen Versuchsanordnungen (z.B. Tourniquet) (109, 201, 225, 283).

Umstritten ist, welcher Teil der Nervenzellen am empfindlichsten auf Sauerstoffmangel reagiert (2, 18, 19, 138, 365, 366, 401). Als Ausdruck erster ischämischer Nervenzellschäden wurden bei der Untersuchung im Elektronenmikroskop geschwollene Mitochondrien identifiziert (34, 37). Diese morphologische Schädigung der Mitochondrien muß nicht unbedingt einem funktionellen Ausfall entsprechen: Es konnte gezeigt werden, daß ein arterieller Sauerstoffdruck von nur 1 - 2 mm Hg ausreicht, um eine adäquate Phosphorylierung sicherzustellen (222, 231, 343). Andere Autoren wiesen eine Entkoppelung der Atmungskette erst nach einer Kompressionsischämie von 40

Minuten Dauer nach (365, 366).

Die oben (s. S. 8) für die neuropathologischen Schäden beschriebenen Gesetzmäßigkeiten (Beziehung zwischen Ausmaß der Schäden und Intensität der Schädigung (76, 225, 227, 251, 255, 389), selektive Vulnerabilität der Nervenzellen (62, 203, 262, 355)) gelten auch für die biochemischen Veränderungen. Die Lysosomen bauen infolge Sauerstoffmangels geschädigte Organellen (z.B. Mitochondrien) ab. Die Lysosomen enthalten Hydrolasen, deren höchste Aktivität in schwach saurem Milieu vorhanden ist (183). Die Hydrolasen können ihre volle Wirkung entfalten, wenn es infolge Sauerstoffmangels zu der oben beschriebenen (s. S. 23) Acidose kommt.

3. Experimenteller Teil

Es galt ein Tiermodell zu finden, das zu irreversiblen, möglichst reproduzierbaren Hirnschäden führt. Der Schädigungsnachweis wurde mit Hilfe histologischer und biochemischer Auswertung der Experimente erbracht. In ischämisch geschädigten Gehirnen wurde nach Heparingabe untersucht, ob Hirnblutungen auftraten. Außerdem sollte der Frage nachgegangen werden, ob Heparin eine Wirkung auf die Endstrombahn der Hirngefäße und somit auf ischämische Nervenzellschäden hat.

3.1. Material und Methoden

3.1.1. Versuchstiere und Versuchsanordnung

Es wurden ca. 310 männliche, 140 - 240 Tage alte Sprague-Dawley Ratten mit einem Gewicht von 0,44 bis 0,45 kg verwendet (Stamm SIV50, Firma Dr. Ivanovas in Kisslegg). Die Tiere wurden mit Altromin und Wasser ad libitum ernährt. Die Raumtemperatur wurde auf ca. 22 ^{o}C konstant gehalten. Zur Narkose wurde nach kurzem Ätherrausch Pentobarbital-Natrium (Nembutal ^{R}) in einer Dosierung

von 35 bzw. 70 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal injiziert. Anschließend wurden nach Präparation an beiden Karotiden 0,5 cm proximal der Carotisgabel gefäßschonende Bulldogklemmen angelegt und nach einer Tourniquetdauer von 4 Minuten wieder entfernt.
Für die Heparinisierung wurden zwei verschiedene Injektionszeitpunkte gewählt:
Die erste Tiergruppe bekam Heparin (Liquemin ^{R}) vor Tourniquetabnahme injiziert, d.h. während der Zeit, in der die beiden Karotiden mit den Klemmen verschlossen waren.
Die zweite Tiergruppe erhielt Heparin eine Stunde nach Tourniquetabnahme injiziert, d.h. nachdem die Gehirne schon eine Stunde reperfundiert worden waren.

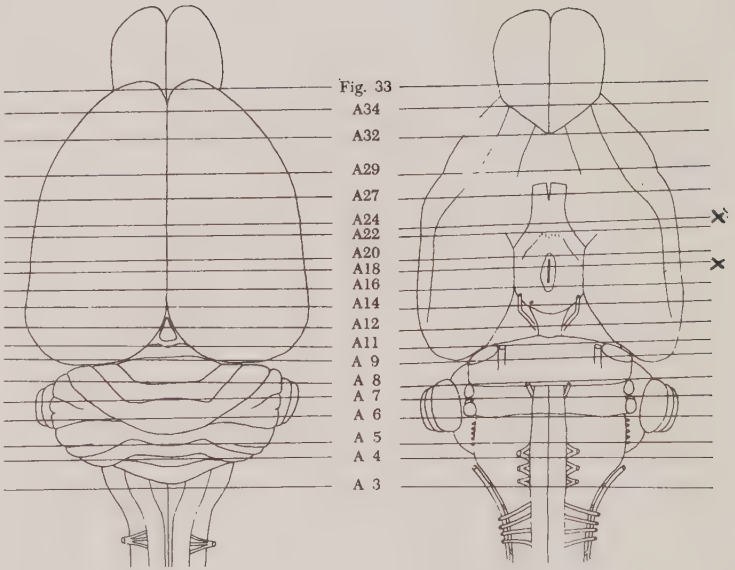
Heparin wurde jeweils nach Freilegung der Vena femoralis intravenös injiziert. Bei den Versuchsgruppen, die das Heparin vor Tourniquetabnahme bekamen, mußte sichergestellt sein, daß die jeweils verwendete Heparinmenge noch während der Tourniquetlage voll wirken konnte. Bei einer Dosierung von 6 000 IE bis 50 000 IE/kg Körpergewicht wurde das Heparin mit isotonischer Kochsalzlösung verdünnt, um eine gleiche Volumenbelastung von 3 ml der gleichschweren Tiere sicherzustellen. Eine Kontrollgruppe erhielt 3 ml physiologische Kochsalzlösung injiziert. Nach

einer Reperfusionsdauer von 2 Stunden (vom Zeitpunkt der Tourniquetabnahme an gerechnet) wurden die Versuchstiere dekapitiert.

3.1.2. Histologische Methoden

Die histologische Auswertung der Präparate sollte einerseits irreversible, reproduzierbare ischämische Nervenzellschädigungen und andererseits mögliche Hirnblutungen nachweisen bzw. eine Beurteilung der Hirngefäße und der Nervenzellen nach Heparinanwendung ermöglichen.

Nach der Dekapitation wurde das Gehirn der Tiere möglichst schnell freipräpariert und sofort für die Dauer von mindestens 24 Stunden zur Fixierung in 4 %ige Formalinlösung eingelegt. Anschließend erfolgte die Zerlegung des Gehirns in Frontalschnitte. Makroskopisch waren Hirnveränderungen in keinem Fall zu beobachten, insbesondere auch keine Blutungen. Zu der histologischen Untersuchung wurde aus dem Großhirn an definierter Stelle eine etwa 3 mm dicke Scheibe entnommen. Die Schnittebene lag zwischen Chiasma und Infundibulum, so daß sich immer ein genügend großer Teil des Ammonshorns auf dem Präparat befand (s. Figur 1, S. 34).

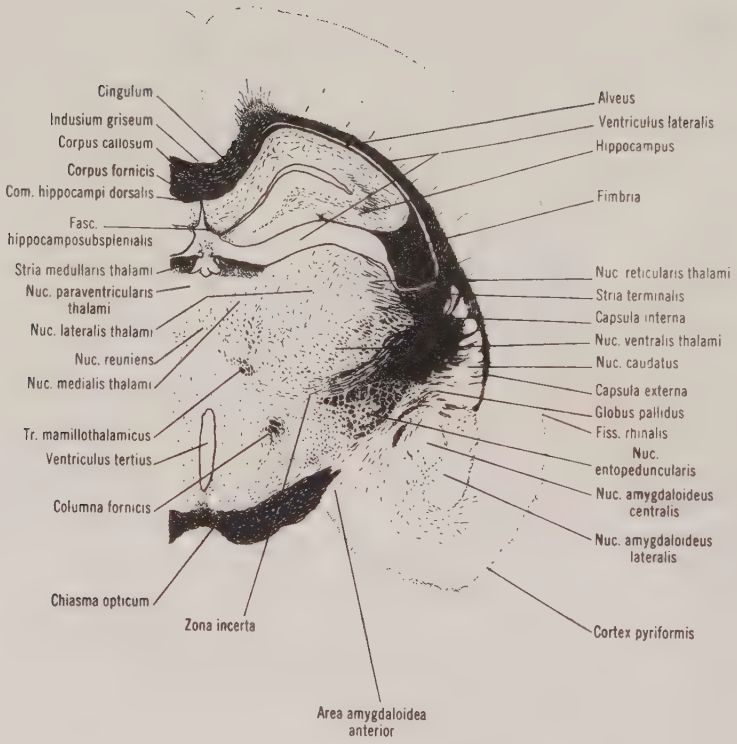


Dorsale (li.) und ventrale (re.) Ansicht des Rattengehirns (404)

xx Angewandte Schnittebene zwischen Chiasma und Infundibulum

Fig. 1 zu Seite: 33

Die Frontalschnitte wurden in Paraffin eingebettet. 10 µ dicke Schnitte wurden mit HE bzw. Kresylviolett gefärbt. Selektiv wurde nach ischämischen Nervenzellschäden im Stratum pyramidale hippocampi der Ratte gesucht, einem Ort, der ungefähr dem Sommerschen Sektor im menschlichen Gehirn entspricht (s. Fig. 2, S. 36 , Abbildung 1, 2, 3, S.37, 38, 39).



Frontalschnitt des Rattengehirns (404) in der in Figur 1, S. 34 bezeichneten Ebene

Figur 2 zu Seite: 35

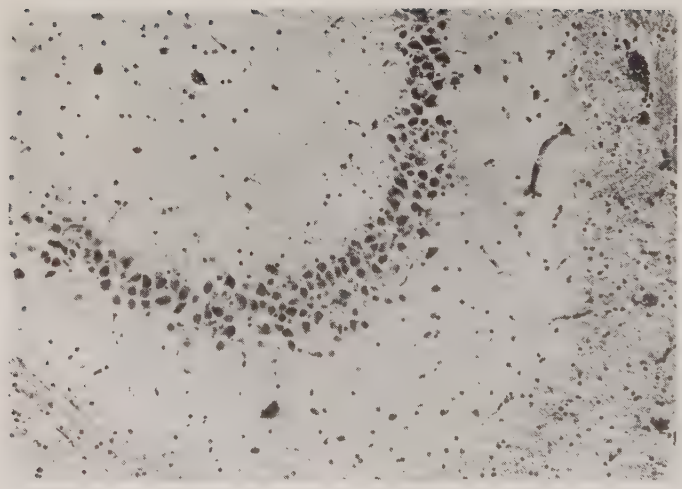
30-fache Vergrößerung, HE

Tourniquetdauer: 4 Minuten

Überlebensdauer: 7 Stunden

Stratum pyramidale hippocampi

Abb. 1 zu Seite: 35, 77

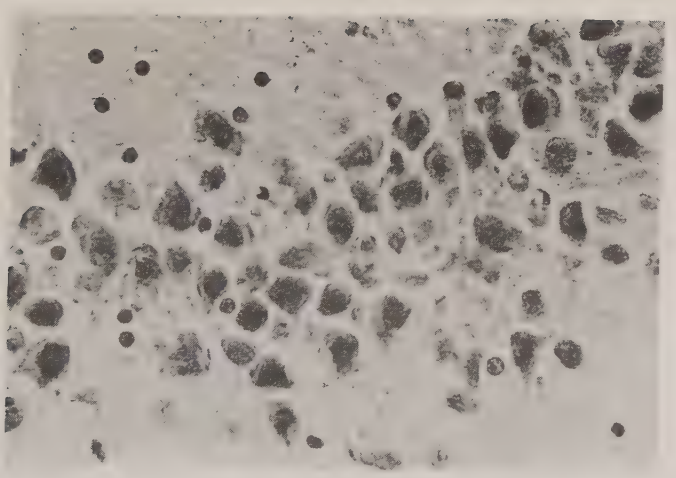


120-fache Vergrößerung, HE

Tourniquetdauer: 4 Minuten

Überlebensdauer: 7 Stunden

Abb. 2 zu Seite: 35, 77



500-fache Vergrößerung, HE
Tourniquetdauer: 4 Minuten
Überlebensdauer: 7 Stunden

Abb. 3 zu Seite: 35, 77

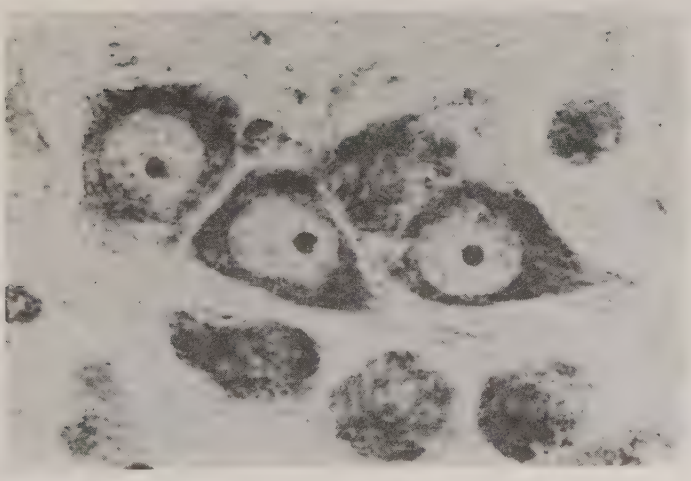
Folgende Kriterien wurden bei der Auswertung der histologischen Präparate berücksichtigt (s. Abb. 4, 5, 6, S. 41, 42, 43):

1. Tigrolyse ("ungefärbte Bahnen" zwischen den Nissl-Schollen werden undeutlicher.) (s. Abb. 5, S. 42).

2. Schrumpfung der Zellen mit Hervortreten der Zellfortsätze (Zellen von "Höfen" umgeben.) (s. Abb. 5, S. 42).

3. Verbreiterung des Kernrandes im Sinne einer Kernwandhyperchromatose (s. Abb. 6, S. 43).

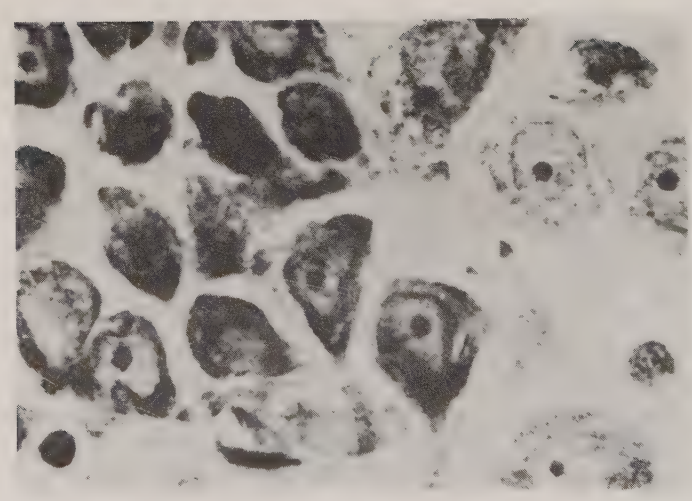
4. Trübung des Kerninhaltes (Chromatinstruktur tritt weniger kontrastreich hervor.) (s. Abb. 6, S. 43).



1 200-fache Vergrößerung, Kresylviolett

Normale Nervenzellen eines unbehandelten Kontrolltieres

Abb. 4 zu Seite: 40



1 200-fache Vergrößerung, Kresylviolett

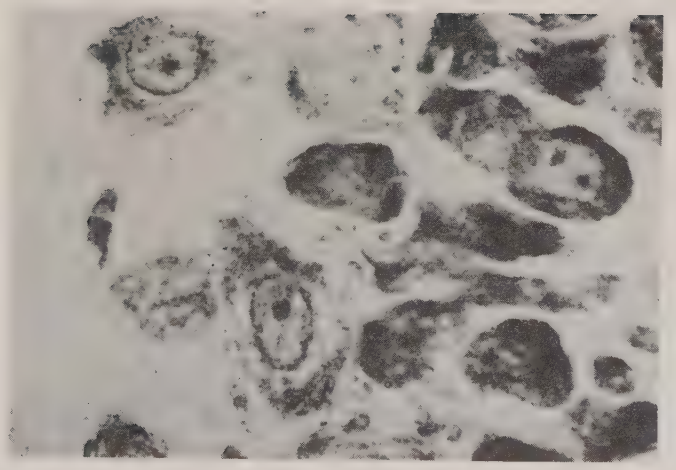
Tourniquetdauer: 4 Minuten

Überlebensdauer: 7 Stunden

Beachte: Tigrolyse

Zellschrumpfung

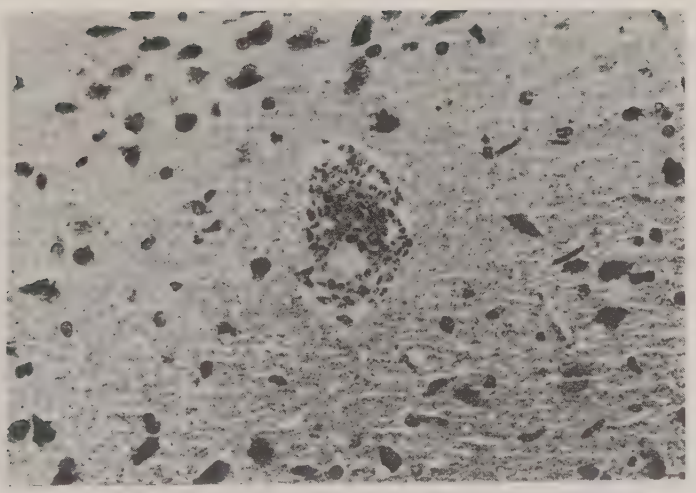
Abb. 5 zu Seite: 40, 61



1 200-fache Vergrößerung, Kresylviolett
Tourniquetdauer: 4 Minuten
Überlebensdauer: 7 Stunden
Beachte: Kernwandhyperchromatose und
Trübung des Kerninhaltes

Abb. 6 zu Seite: 40, 61

Außer auf hypoxische und ischämische Nervenzellschäden wurde in den Präparaten besonders auf Blutaustritte in das Parenchym geachtet. Befanden sich Erythrozyten außerhalb der Gefäße, d.h. im perivaskulären Raum, wurde dies als Blutung gewertet (s. Abb. 7, S. 45). Hierbei galt es einerseits, Artefaktbildungen im Parenchym (Gewebe artifiziell von der Rinde aus eingerissen) (s. Abb. 8, S. 46) und andererseits auch Verschiebeartefakte auszuschließen (Erythrozyten beim Schneiden aus den Gefäßen herausgeschoben) (s. Abb. 9, S. 47).



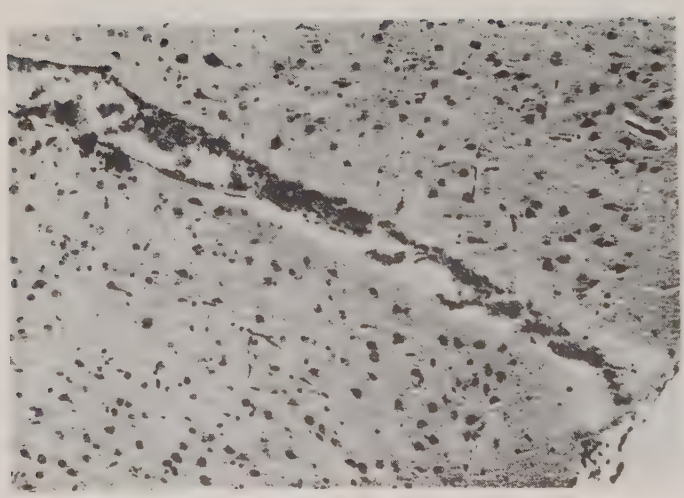
300-fache Vergrößerung, HE

Tourniquetdauer: 4 Minuten

Heparindosierung: 30 000 IE/kg

Beachte: Hirnblutung (Erythrozyten im perivaskulären Raum einer Vene bei gefülltem Lumen)

Abb. 7 zu Seite: 44



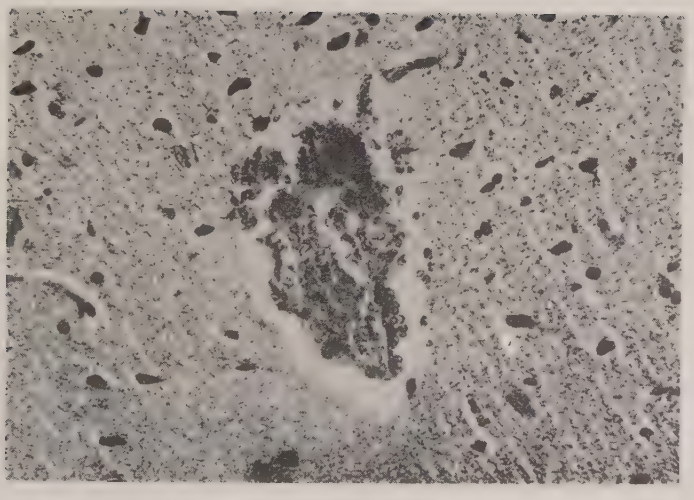
300-fache Vergrößerung, HE

Tourniquetdauer: 4 Minuten

Heparindosierung: 12 000 IE/kg

Beachte: Von der Rinde her eingerissenes Gewebe und aus einem Gefäß herausgeschobene Erythrozyten

Abb. 8 zu Seite: 44



300-fache Vergrößerung, HE

Tourniquetdauer: 4 Minuten

Heparindosierung: 20 000 IE/kg

Beachte: Aus einem Gefäß herausgeschobenes
Erythrozytenkonglomerat

Abb. 9 zu Seite: 44

Zur Beurteilung der Endstrombahn in Gehirnen von Tieren ohne bzw. mit Heparinanwendung wurden von einem Teil der fixierten Gehirne aus der Rinde Stifte mit einem Rauminhalt von ca. $3mm^3$ entnommen. Zur besseren Darstellung von Feinstrukturen wurden die Gewebestücke in Methacrylat eingebettet und 3 μ dicke Schnitte angefertigt. Bei der Auswertung achtete man vor allem auf Gefäßfülle, perivaskuläres Ödem und Endothelveränderungen.

3.1.3. Biochemische Methoden

Die enzymatische Bestimmung des Glucose-, Lactat- und ATP-Gehaltes der ischämisch geschädigten Gehirne diente dem Schädigungsnachweis.

Die Tiere wurden vor Tourniquetabnahme getötet, die Gehirne sofort nach der Dekapitation in etwa 30 Sekunden herauspräpariert und unverzüglich in flüssigem Stickstoff bis zur auswertenden Untersuchung eingefroren. Als Kontrollgruppe dienten mit 35 mg/kg Körpergewicht Pentobarbital-Natrium (Nembutal^{R}) narkotisierte Tiere.

Die Gehirne von jeweils zwei Tieren wurden unter ständiger Zugabe von flüssigem Stickstoff in einer Porzellanschale zermörsert. Das Gewebepulver wurde sogleich für die Analyse abgewogen und mit Perchlorsäure enteiweißt. Die Glucose-, Lactat- und ATP-Konzentration wurde dann enzymatisch nach folgenden Reaktionen bestimmt:

Glucose-Dehydrogenase katalysiert die Oxidation von Glucose nach folgender Gleichung:

$$\text{ß-D-Glucose} + NAD^{+} \longrightarrow \text{D-Gluconolacton} + NADH_2$$

Die Menge des gebildeten $NADH_2$ ist der Glucosekonzentration proportional (20).

L-Lactat wird in der von der Lactat-Dehydrogenase katalysierten enzymatischen Reaktion durch NAD^+ zu Pyruvat oxidiert.

$$\text{L-Lactat} + NAD^+ \rightleftharpoons \text{Pyruvat} + NADH + H^+$$

Die während der Reaktion gebildete NADH-Menge ist äquivalent der L-Lactat-Menge. NADH ist Meßgröße und aufgrund seiner Absorption bei Hg 340 nm leicht zu bestimmen (164).

ATP phosphoryliert in der von der 3-Phosphoglycerat-Kinase katalysierten Reaktion Glycerat-3-phosphat zu Glycerat-1, 3-diphosphat.

$$\text{Glycerat-3P} + ATP \rightleftharpoons \text{Glycerat-1, 3-P}_2 + ADP$$

Das gebildete Glycerat-1, 3-diphosphat wird in der von der Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase katalysierten Reaktion durch NADH zu Glycerinaldehyd-3-phosphat und Phosphat reduktiv gespalten.

$$\text{Glycerat-1, 3-P}_2 + NADH + H^+ \rightleftharpoons GAP + P + NAD^+ \quad (x)$$

Glycerinaldehyd-3-phosphat wird von dem Enzym Triose-phosphat-Isomerase in Dihydroxyacetonphosphat übergeführt.

Dihydroxyacetonphosphat wird anschließend in der von der Glycerinphosphat-Dehydrogenase katalysierten Reaktion durch NADH zu Glycerin-1-phosphat reduziert:

Die in der Indikatorreaktion (x) verbrauchte NADH-Menge ist äquivalent der Glycerat-1, 3-P_2-Menge und damit der ATP-Konzentration. NADH ist Meßgröße und aufgrund seiner Absorption bei Hg 340 nm leicht zu bestimmen (51).

Von den Messwerten wurde jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung ermittelt.
Die statistische Auswertung erfolgte nach dem t-Test (Student). Als statistische Signifikanzschranke wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ($p < 0,05$) angenommen.

3.2. Ergebnisse

3.2.1. Vorversuche

3.2.1.1. Versuche zu der Frage des ein- oder doppelseitigen Karotistourniquets

Infolge unterschiedlich gut ausgebildeter Kollateralversorgung ist die Empfindlichkeit des Gehirns einzelner Rattenstämme gegen Hypoxie bzw. Ischämie großen Schwankungen unterworfen (s. S. 73). Deshalb wurden Vorversuche durchgeführt, um zu klären, ob ein einseitiges Karotistourniquet genügt, um irreversible, ischämische Nervenzellschädigungen zu erzeugen.

An acht Tieren wurde die rechte Arteria carotis zwischen 5 und 60 Minuten Dauer abgeklemmt. Die Überlebensdauer wurde immer konstant gehalten, d.h. die Tiere wurden 24 Stunden nach Tourniquetabnahme getötet. Als Kontrollen dienten drei Tiere, die ohne jede Vorbehandlung dekapitiert worden waren, und weitere drei Tiere, die mit Äther und Nembutal^{R} narkotisiert worden waren (s. Tab. 7, Anh.). Histomorphologisch ergaben sich zwischen den Versuchstieren und den Kontrolltieren keine eindeutigen Unterschiede.

Deshalb mußte in weiteren Vorversuchen die Verwendbarkeit des doppelseitigen Karotistourniquets untersucht werden. An vierzehn Tieren wurde nach Anwendung eines doppelseitigen Karotistourniquets eine LD_{50} von 7,5 Minuten ermittelt (s. Tab. 9, Anh.).

Anschließend wurde in zwei Versuchsserien die Tourniquetdauer so festgelegt, daß bei einer geeigneten Überlebensdauer irreversible und reproduzierbare Hirnschädigungen auftreten konnten. Der ersten Gruppe von zehn Tieren wurden die Karotiden 3 Minuten lang abgeklemmt. Einige Tiere wurden nach 1, andere nach 2 Stunden getötet (s. Tab. 10, Anh.). Bei der zweiten Gruppe von acht Tieren wurden die Gefäße für eine Dauer von 5 Minuten abgeklemmt, und die Tötung erfolgte nach 1, 2 und 3 Stunden (s. Tab. 10, Anh.).
Als Kontrollen dienten drei nicht behandelte Tiere und drei narkotisierte Tiere.

Nach der Auswertung der Ergebnisse (s. Tab. 9, 10, 11, Anh.) wurde eine Tourniquetdauer von 4 Minuten und die Tötung der Tiere 2 Stunden nach Tourniquetabnahme festgelegt.

3.2.1.2. Versuche zum Vergleich der Überlebensdauer nach unterschiedlicher Tourniquetdauer ohne und mit Heparinanwendung

Um die Schädigungen durch das Abklemmen der Karotiden in vivo beobachten zu können, wurden folgende Versuche ohne Heparinanwendung durchgeführt: Nach verschiedener Tourniquetdauer (1, 2, 3 und 4 Minuten) ließ man die Tiere möglichst lange überleben, längstens für die Dauer von 24 Stunden. Bei den einzelnen Versuchsgruppen mit unterschiedlicher Tourniquetdauer wurden jeweils der Zeitpunkt des Erwachens der Tiere aus der Narkose und der Todeszeitpunkt bestimmt.
Als Kontrollen dienten Tiere, die mit 35 mg/kg Körpergewicht Pentobarbital-Natrium narkotisiert worden waren. Die Kontrolltiere erwachten durchschnittlich nach 3,5 Stunden (35 mg Pentobarbital) bzw. nach 6,2 Stunden (70 mg Pentobarbital). Die Tiere der ersten beiden Versuchsgruppen mit einer Tourniquetdauer von 1 bzw. 2 Minuten erwachten durchschnittlich nach 7 bzw. 7,5 Stunden aus der Narkose. Während bei der dritten Gruppe mit einer Tourniquetdauer von 3 Minuten nur ein Teil der Tiere starb, ohne aus der Narkose zu erwachen (s. Schema 1, S. 57, Tab. 12, Anh.), starben alle Tiere der vierten Versuchsgruppe mit einer Tourniquetdauer von 4 Minuten schon durchschnitt-

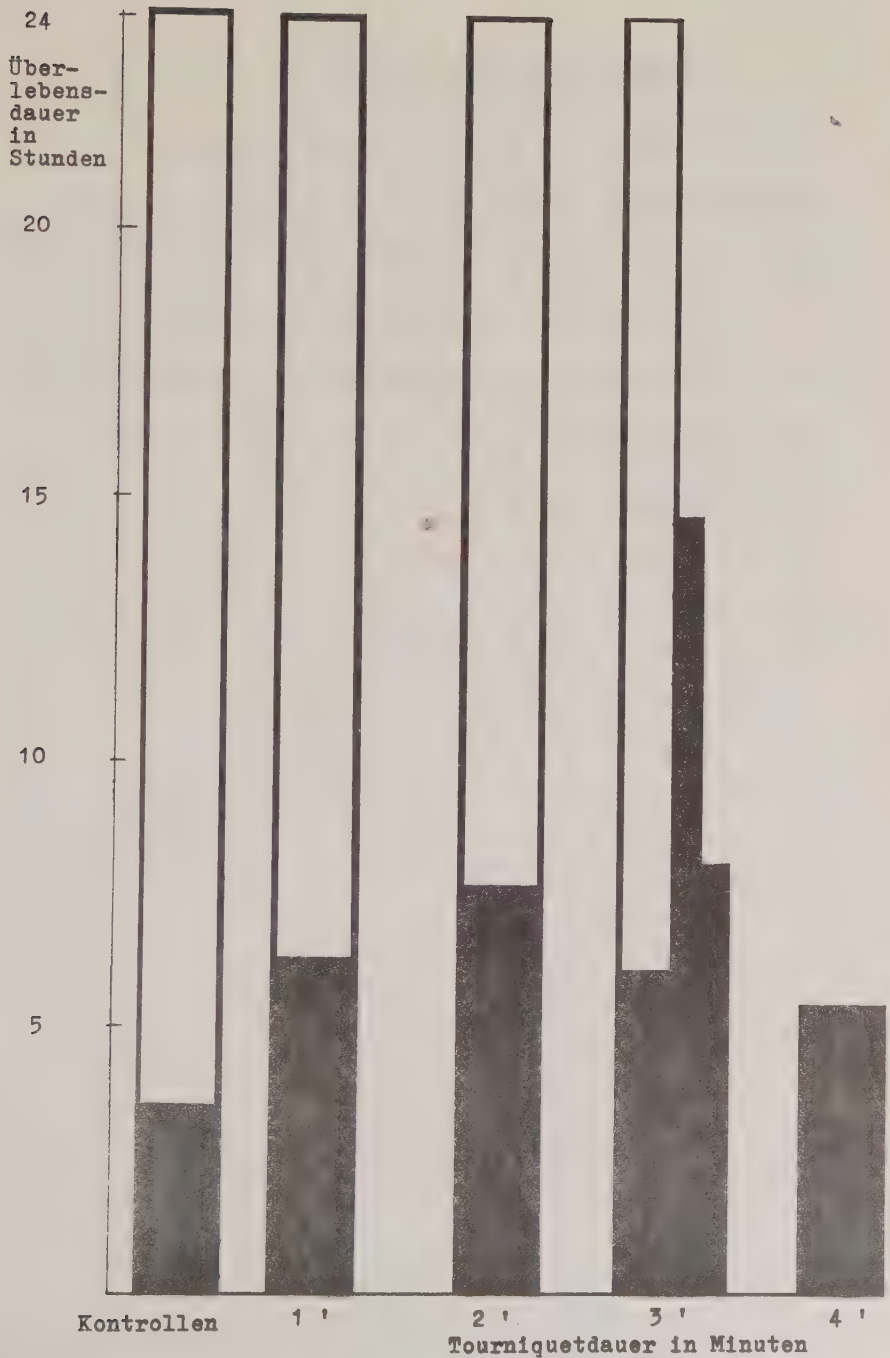
lich nach 5,3 Stunden. Bei ähnlichen Versuchen mit Tieren in einem Alter zwischen 60 und 100 Tagen ergaben sich ähnliche Ergebnisse, obwohl diese Tiere wesentlich empfindlicher auf das Abklemmen der Karotiden reagierten (s. Tab. 12, 13, Anh.).

Schema Nr. 1

Versuche mit 3 (vergleiche Säulen 1 - 3, 5) bzw.
4 Tieren (Säule 4)
zum Vergleich der Überlebensdauer nach unterschiedlicher Tourniquetdauer ohne Heparinanwendung.
Erkennbar wird die Narkosedauer (schwarze Säulen) und die Überlebensdauer während des Intervalls von 24 Stunden (weiße Säulen).

1. Es wird eine Abhängigkeit der Narkosewirkung von der Tourniquetdauer erkennbar.

2. Bei einer Tourniquetdauer von 3 oder 4 Minuten starben zunehmend Tiere, die nicht mehr zu Bewußtsein gekommen waren.


24
Über-
lebens-
dauer
in
Stunden
20
15
10
5
Kontrollen
1 '
2 '
3 '
4 '
Tourniquetdauer in Minuten

Bei den heparinisierten Tieren ergaben sich folgende Befunde: Die posttraumatische Überlebensdauer war bei den Tieren länger, die Heparin 1 Stunde nach der Tourniquetabnahme bekommen hatten (s. Tab. 14, 15, 16, 17, Anh.). Die angewandte Heparindosierung hatte keinen Einfluß auf die Ergebnisse (s. Tab. 14, 15, 16, 17, Anh.). Vergleicht man die postischämische Überlebensdauer heparinisierter und nichtheparinisierter Tiere mit gleicher Tourniquetdauer von 4 Minuten, so ergibt sich kein einheitliches Bild (s. Tab. 12, 14, 15, 16, 17, Anh.).

3.2.1.3. Versuche zu der Ermittlung einer adäquaten Volumenbelastung und des geeigneten Injektionszeitpunktes

Bei allen Versuchen mit Heparinanwendung wurden die Karotiden der Tiere für die Dauer von 4 Minuten abgeklemmt. 36 Tiere wurden für Vorversuche verwandt, in denen Dosis, Injektionszeitpunkt und Wirkungsdauer des Heparins variiert wurden. Die Kontrolltiere erhielten gleiche Volumina an physiologischer Kochsalzlösung injiziert. Nach Auswertung der Ergebnisse wurden 2 verschiedene Injektionszeitpunkte festgelegt, um mögliche Veränderungen bei unterschiedlichem Vorgehen mit Heparin nachweisen zu können: Vor und eine Stunde nach Abnahme des Tourniquets. Im Hinblick auf den weiteren Versuchsablauf mit einer geplanten Überlebensdauer von 1 bzw. 2 Stunden nach der Heparininjektion ergab sich eine maximal mögliche Volumenbelastung von 3 ml bei jedem Versuchstier (s. Tab. 14, 15, Anh.).

3.2.2. Histomorphologische Ergebnisse

3.2.2.1. Nervenzellschädigungen

Die lichtmikroskopische Auswertung der Präparate nach den obigen (s. S. 40) Kriterien diente dazu, einerseits eine wahrscheinliche Abhängigkeit der Nervenzellschäden von Tourniquet- und Überlebensdauer nachzuprüfen und andererseits, eine mögliche Heparinwirkung auf die Nervenzellschäden zu untersuchen. Hierzu wurden die Präparate in 2 große Gruppen eingeteilt:
Gehirnpräparate ohne und mit Heparinanwendung.

Bei den Versuchsgruppen ohne Heparinanwendung bestand die erste Gruppe aus Gehirnen von Tieren mit einer Tourniquetdauer von 3 und 5 Minuten und einer Überlebensdauer von 2 bzw. 3 Stunden (s. Tab. 10, Anh.). In der zweiten Gruppe befanden sich Tiere mit einer Tourniquetdauer von 1, 2, 3 und 4 Minuten und einer maximalen Überlebensdauer von 24 Stunden (s. Tab. 12, Anh.). Als Kontrollen dienten unbehandelte Tiere und lediglich narkotisierte Tiere. Im einzelnen handelte es sich um drei nichtnarkotisierte Tiere, drei Tiere mit Pentobarbitalnarkose und um sieben Tiere mit kurzer Äthervorbehandlung und Pentobarbitalnarkose (s. Tab. 10, 12, Anh.). Der Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander ergab, daß sich das Ausmaß der

Nervenzellschäden bei zunehmender Tourniquet- und Überlebensdauer verstärkte, was sich an einer Tigrolyse, einer Kernwandhyperchromatose, einer Kerntrübung sowie einer Zellschrumpfung ablesen ließ (s. Abb. 5, 6, S.).

Bei den Versuchsgruppen mit Heparinanwendung wurden bei einer konstanten Tourniquetdauer von 4 Minuten einerseits Dosis und Injektionszeitpunkt des Heparins sowie andererseits die posttraumatische Überlebensdauer variiert.
Die erste Gruppe bestand aus Gehirnen von Tieren, die unterschiedliche Heparindosen von 12 000 bis 42 000 IE/kg vor Tourniquetabnahme und 1 Stunde nach Tourniquetabnahme erhalten hatten (s. Tab. 16, Anh.). Die Tiere der ersten Gruppe wurden 2 Stunden nach Tourniquetabnahme dekapitiert, während die Tiere der zweiten Gruppe mit einer Heparindosierung von 12 000 bzw. 24 000 IE/kg zwischen 3 und 17 Stunden überlebten (s. Tab. 17, Anh.).
Als Kontrollen dienten Tiere mit intravenöser Gabe von physiologischer Kochsalzlösung vor und eine Stunde nach Tourniquetabnahme. Die Nervenzellschädigungen waren im allgemeinen bei den heparinisierten Tieren geringer ausgeprägt als bei den mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten bzw. lediglich ligierten Vergleichsgruppen. Der Vergleich der verschiedenen Versuchs- und

Kontrollgruppen ergab im Hinblick auf die oben genannten (s. S. 40) histologischen Auswertungskriterien zwar feststellbare, jedoch teilweise nicht allzugroße Unterschiede.

Heparinmenge und Injektionszeitpunkt standen in folgender Beziehung zu den Nervenzellschäden: Die Schäden waren um so geringer, je höher die Heparindosen vor der Tourniquetabnahme waren.

Auch bei den heparinisierten Tieren nahmen die Nervenzellschäden mit der postischämischen Überlebensdauer zu. Dies zeigte sich vor allem bei einer Tiergruppe mit einem Alter zwischen 60 und 100 Tagen, die bei gleichen Heparindosen unterschiedlich lange überlebte (s. Tab. 17, Anh.).

3.2.2.2. Blutungen

Bei 50 Versuchstieren mit variablem Injektionszeitpunkt und unterschiedlicher Heparindosierung (12 000 bis 42 000 IE/kg) bei konstanter Tourniquetdauer von 4 Minuten wurde insgesamt bei lediglich vier Tieren jeweils 1 Hirnblutung festgestellt. In Bezug auf eine unterschiedliche Heparindosierung traten je 1 Hirnblutung bei einer Dosierung von 24 000 IE/kg, 42 000 IE/kg und 2 Hirnblutungen bei einer Dosierung von 30 000 IE/kg auf. Bezüglich des Injektionszeitpunktes des Heparins ergaben sich jeweils 2 Hirnblutungen bei der Serie " vor Tourniquetabnahme " und zwei bei der Serie " 1 Stunde nach Tourniquetabnahme " (s. Tab. 18, Anh.). Als Kontrolltiere dienten insgesamt 39 Tiere, davon acht unbehandelte Tiere, acht narkotisierte Tiere und 23 Tiere mit unterschiedlicher Tourniquet- und Überlebensdauer. Lediglich bei einem einzigen dieser 30 Kontrolltiere fand sich 1 Hirnblutung (s. Tab. 19, Anh.). Von diesen Hirnblutungen wurden bei der Auswertung der Präparate artifizielle (parenchymatöse bzw. leptomeningeale) Blutungen abgegrenzt. Hierbei ergab sich keine Abhängigkeit dieser Artefakte von Tourniquet- und Überlebensdauer der Versuchstiere. Ein Vergleich der Versuchsgruppe heparinisierter Tiere mit der Kontrollgruppe unbehandelter Tiere und der Kontroll-

gruppe von lediglich mit Karotistourniquet behandelten Tieren ergibt im Hinblick auf die in den Präparaten beobachteten Hirnblutungen folgende Versuchsergebnisse (s. Tab. 20, S.65):

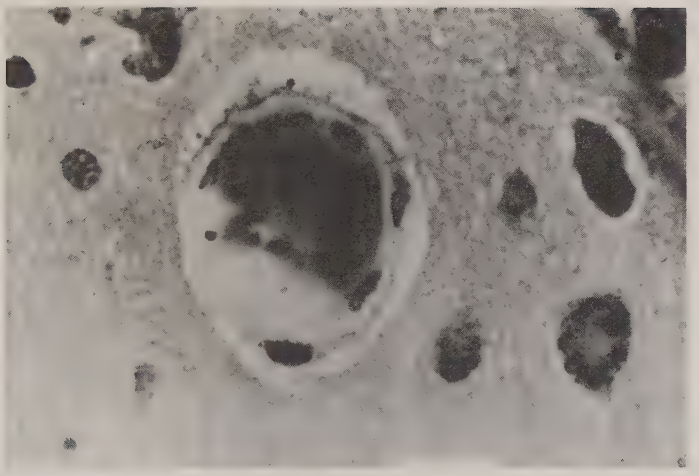
3.2.2.2. Zusammenstellung über die Häufigkeit von Gehirnblutungen bei verschiedenen Tiergruppen

Tiergruppen	nicht artifizielle Blutungen	artifizielle Blutungen	
		parenchymatöse	leptomeningiale
heparinisierte Tiere und Tourniquettiere	4 Blutungen bei 50 hep.: 1 Blutung bei 23 Tourniquettieren	6 Blutungen bei 50 hep.: 2 Blutungen bei 23 Tourniquettieren	27 Blutungen bei 50 hep.: 23 Blutungen bei 45 Tourniquettieren
heparinisierte Tiere und unbehandelte Tiere	4 Blutungen bei 50 hep.: keine Blutung bei 16 unbehandelten Tieren	6 Blutungen bei 50 hep.: 1 Blutung bei 16 unbehandelten Tieren	27 Blutungen bei 50 hep.: 8 Blutungen bei 16 unbehandelten Tieren
Tourniquettiere und unbehandelte Tiere	1 Blutung bei 23 Tourniquettieren: keine Blutung 16 unbehandelten Tieren	2 Blutungen bei 23 Tourniquettieren: 1 Blutung bei 16 unbehandelten Tieren	12 Blutungen bei 23 Tourniquettieren: 8 Blutungen bei 16 unbehandelten Tieren

Tabelle Nr. 20 zu Seite: 64, 84

3.2.2.3. Gefäßwandveränderungen und Beurteilung der Endstrombahn

Eine mögliche Heparinwirkung auf die Hirngefäße sollte durch eine Beurteilung der Endstrombahn hinsichtlich Gefäßfülle, perivaskulärem Ödem und Endothelveränderungen untersucht werden. Heparinisierte Tiere (30 000 IE/kg vor der Tourniquetabnahme bzw. 1 Stunde nach der Tourniquetabnahme) wurden mit solchen verglichen, die nur mit physiologischer Kochsalzlösung behandelt worden waren und mit Tieren, die lediglich einem doppelseitigen Karotistourniquet unterzogen worden waren. Die Gefäßendothelien lediglich mit Karotistourniquet behandelter Kontrolltiere waren flach, während sich geringe Endothelschwellungen bei den Tieren fanden, denen physiologische Kochsalzlösung bzw. Heparin vor der Tourniquetabnahme injiziert worden war (s. Abb. 10, S. 67). Relativ deutliche Endothelschwellungen traten bei den Tieren auf, die 1 Stunde nach der Tourniquetabnahme heparinisiert worden waren (s. Abb. 11, S. 68) . Die Gehirne heparinisierter Tiere wiesen eine vermehrte Gefäßfülle auf, während die Erythrozyten in den Kontrollpräparaten teilweise zusammengesintert erschienen.



1 200 fache Vergrößerung

Toluidin - Blau - Färbung nach Methacrylat - Einbettung

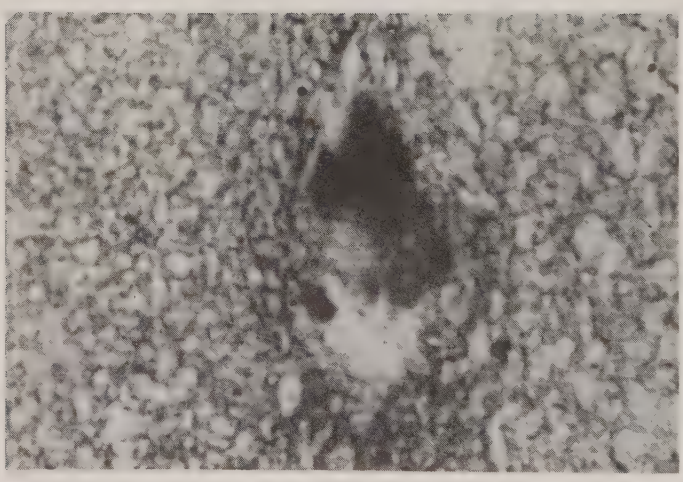
Tourniquetdauer: 4 Minuten

Überlebensdauer: 2 Stunden

Injektion von 3,5 ml Kochsalz vor Tourniquetabnahme

Beachte: Perivaskuläres Ödem

Abb. 10 zu Seite: 66, 88



1 200-fache Vergrößerung

Toluidin-Blau-Färbung nach Methacrylat-Einbettung

Tourniquetdauer: 4 Minuten

Überlebensdauer: 2 Stunden

Injektion von 2,5 ml Heparin 1 Stunde nach Tourniquetabnahme

Beachte: Geringer ausgeprägtes perivaskuläres Ödem

deutliche Endothelschwellung

Abb. 11 zu Seite: 66, 88

3.2.3. Biochemische Ergebnisse

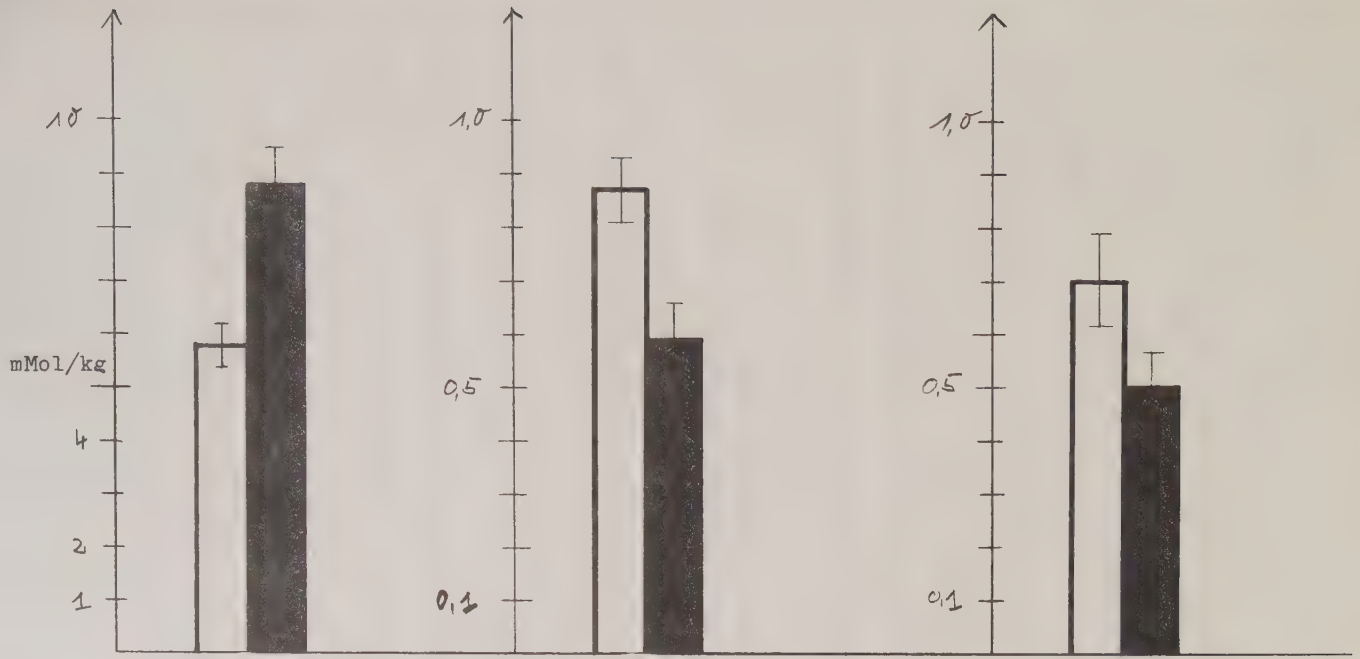
Biochemisch ausgewertet wurden die Gehirne von 84 Tieren. Die Hauptversuchsreihe war in zwei große Gruppen eingeteilt: Eine Kontrollgruppe von lediglich narkotisierten Tieren und eine Versuchsgruppe von Tieren, deren Karotiden 4 Minuten abgeklemmt worden waren. Es ergaben sich 10 Kontrollwerte und 11 Messwerte. Bei der statistischen Auswertung zeigten sich im Vergleich zu der Kontrollgruppe bei den Tieren mit einer Tourniquetdauer von 4 Minuten ein Anstieg der Lactatkonzentration ($p < 0{,}001$), sowie eine Abnahme der Glucose- ($p < 0{,}001$) und der ATP-Konzentration ($p < 0{,}01$) (s. Tab. 23, Anh., Schema 2, S. 71).

Schema Nr. 2

Veränderungen der Lactat-, Glucose- und ATP- Konzentrationen bei Rattengehirnen nach vierminütigem doppelseitigem Karotistourniquet

weiße Säulen: Kontrolltiere

schwarze Säulen: Tourniquettiere



Lactat

N = 5,8
K = 8,8
N = 0,8
K = 1,3
p = 0,001
n = 22

Glukose

N = 0,87
K = 0,58
$\overline{N}$ = 0,12
$\overline{K}$ = 0,15
p = 0,001
n = 22

ATP

N = 0,7
K = 0,5
$\overline{N}$ = 0,17
$\overline{K}$ = 0,14
p = 0,01
n = 22

Schema Nr. 2 zu Seite: 69

4. Diskussion

Geschädigtes Hirngewebe sollte auf Blutaustritte nach Heparingabe untersucht werden. Daher wurde ein Modell benötigt, das auf einfache Weise eine irreversible, reproduzierbare Hirnschädigung herzustellen erlaubte, ohne die Hirngefäße bereits während des Traumas lokal zu schädigen. Deshalb schieden Hirnschädigungen in Form von lokalen Kälteläsionen (12), Elektrokoagulationen (50) und mechanischen Traumata (49, 291), wie z.B. Kontusionsversuche mit Gewichtssteinen, von vornherein aus.

Im Hinblick auf die klinische Fragestellung lag es nahe, ein Schädigungsmodell auszuwählen, das zu ischämischen Hirnschäden führt. Wegen seiner guten Reproduzierbarkeit und der relativ einfachen Präparationstechnik wurde zunächst ein einseitiges Karotistourniquet erprobt. Als Versuchstiere wurden Ratten verwandt, da diese relativ leicht zu handhaben sind und sich in ähnlichen Versuchen als geeignet erwiesen hatten (43, 44, 45, 46, 62, 155, 219, 221, 247, 300, 327, 328, 329, 356). Die Möglichkeiten, bei Ratten durch ein einseitiges Karotistourniquet irreversible, reproduzierbare Hirn-

schäden zu erzielen, werden in der Literatur wegen der bisweilen guten Kollateralversorgung der Gehirngefäße verschiedener Rattenstämme unterschiedlich beurteilt: Bei Levin (219, 220), Chang (59) und Payan (295) traten histologisch nachweisbare Nervenzellschäden im Gehirn nur ganz vereinzelt oder überhaupt nicht auf. Auch bei den eigenen Tierversuchen wurde ein einseitiges Karotistourniquet von den Versuchstieren gut toleriert (s. Tab. 7, Anh.). Klinische Beobachtungskriterien nach Tourniquetabnahme, wie z.B. Fallneigung, Krämpfe, Ptosis und Atemfrequenz erwiesen sich im Laufe der Versuche als unsicher und von nur geringer Aussagekraft (259, 270).

Die nach einseitigem Karotistourniquet histologisch festgestellten Schäden reichten zu einem eindeutigen Schädigungsnachweis nicht aus.
Biochemische Befunde anderer Autoren bei einseitiger Karotisligatur hätten durchaus andere Ergebnisse der morphologischen Untersuchungen erwarten lassen können. Denn Duffy (76) und andere Autoren (327, 329, 356) mit ähnlicher Versuchsanordnung beschreiben schon nach einem einseitigem Karotistourniquet von 15 Minuten Dauer Veränderungen der Lactat- und Glucosekonzentration in Rattengehirnen. Wexler (387) wies nach einseitigem Karotistourniquet eine Leberverfettung und ein dem

Zustand nach Herzinfarkt ähnliches Enzymverteilungsmuster im Blutserum nach. Er erklärte dies mit dem Stress, dem die Versuchstiere bei der Anwendung einer einseitigen Karotisligatur ausgesetzt sind.

Die eigenen biochemischen Untersuchungen ergaben bei einem allerdings kleinerem Kollektiv keine signifikanten Unterschiede der Glucose-, Lactat- und ATP-Konzentrationen in den Gehirnen von Tieren, die einem einseitigem Karotistourniquet unterzogen worden waren und denen unbehandelter Kontrolltiere (s. Tab. 21, Anh.). Die in der Literatur beschriebenen biochemischen Veränderungen waren jedoch nach Beendigung der Hypoxie bzw. Ischämie reversibel (76, 327, 329, 356).
Man hätte also u.U. die Gehirne der eigenen Versuchstiere nicht reperfundieren dürfen. Die histologisch und biochemisch ausgewerteten Versuche mit einseitigem Karotistourniquet bewiesen, daß die gut ausgebildete Kollateralversorgung der Hirngefäße den eindeutigen Nachweis irreversibler reproduzierbarer Nervenzellschäden bei den verwendeten Ratten verhinderte.

Da es nicht gelungen war, durch ein einseitiges Karotistourniquet irreversible, reproduzierbare Hirnschäden zu erzeugen, wurde die Verwendbarkeit des doppel-

seitigen Karotistourniquets für die geplanten Versuche geprüft. Einerseits mußte überprüft werden, wie empfindlich die Tiere auf ein doppelseitiges Karotistourniquet reagieren, und andererseits, ob sich ischämische Nervenzellschäden eindeutig nachweisen ließen.

Auch bei doppelseitigem Karotistourniquet ist eine sehr unterschiedliche Empfindlichkeit der Ratten in der Literatur beschrieben (61, 295). Von Jileks (185) Tieren überlebten z.B. 60 % mindestens 24 Stunden, während Chang (59) angab, daß kein Tier mit liegendem doppelseitigem Karotistourniquet länger als 24 Stunden überlebte. Die Überlebensdauer läßt sich wesentlich verlängern, wenn ein Zeitraum von einem oder mehreren Tagen zwischen den Ligaturen der einen und der anderen Arteria carotis liegt (59, 295). Das hat aber den Nachteil einer relativ langen Versuchsdauer. Es deutet alles darauf hin, daß die unterschiedliche Empfindlichkeit der Tiere auf verschiedene Ausprägung der Kollateralversorgung der Hirngefäße zurückgeführt werden kann. Bei einigen Ratten wurde sogar ein unvollständiger Circulus arteriosus beschrieben (48, 99). Andererseits könnte auch eine unterschiedliche Ausprägung von extracraniellen Muskel- oder Hautgefäßen bei der verschiedenen Kollateralversorgung

der Hirngefäße und damit der unterschiedlichen Empfindlichkeit gegenüber einer einseitigen bzw. doppelseitigen Karotisligatur eine Rolle spielen (305, 393, 394).

Bei den eigenen Vorversuchen mit doppelseitigem Karotistourniquet überlebte keines der Versuchstiere länger als 15 Minuten ohne Reperfusion. Die LD_{50} war mit 7,5 Minuten im Vergleich zu den in der Literatur dokumentierten Ergebnissen relativ gering (59, 61, 185, 220, 295) (s. Tab. 9, Anh.). Im weiteren Verlauf der Vorversuche mußte geklärt werden, ob sich entsprechend der großen Empfindlichkeit der Tiere gegenüber einem doppelseitigen Karotistourniquet morphologische oder biochemische Veränderungen an den Gehirnen zeigten, und ob diese eindeutig nachweisbar und reproduzierbar sein würden..

Als mögliche Kriterien einer Hirnschädigung kamen makroskopische Veränderungen wie z.B. Hirnschwellung und mikroskopische Veränderungen wie z.B. ischämische Nervenzellschäden in Frage. Makroskopische Veränderungen ließen sich bei unseren Versuchen ebensowenig eindeutig nachweisen wie bei vergleichbaren in der Literatur dokumentierten Experimenten (33, 45, 46, 247, 328). Eigene Zusatzuntersuchungen mit intravenöser Injektion von Evansblau erlaubten hinsichtlich der Quantifizierung eines Hirnödems keine eindeutigen

Schlußfolgerungen (s. Tab. 8, Anh.). Da es nicht immer möglich ist, ischämisch geschädigte Nervenzellen des 2. Stadiums ("klassische" ischämische Nervenzellschäden: Spielmeyer) von "dark neurons" zu unterscheiden (52, 53), wurden hier zum Schädigungsnachweis ausschließlich die oben genannten Kriterien früher hypoxischer bzw. ischämischer Nervenzellschäden benützt, obwohl auch spätere Stadien der hypoxischen bzw. ischämischen Nervenzellveränderungen in den geschädigten Gehirnen vorlagen.
Da die Nervenzellen des Ammonshorns, speziell des Sommerschen Sektors sehr empfindlich auf Sauerstoffmangel reagieren (179, 230, 272, 323, 357), wurde diese Region ausgewählt, um frühe hypoxische bzw. ischämische Nervenzellschädigungen in den Präparaten nachzuweisen (s. Abb. 1, 2, 3, Seite 37, 38, 39). Als Kontrollgruppen dienten unbehandelte bzw. narkotisierte Tiere. Colmant (65) beschreibt bei Rattengehirnen nach einseitigem Karotistourniquet und gleichzeitig durchgeführter zweimaliger Stickstoffbeatmung nach einer Überlebensdauer von 20 Minuten eine Tigrolyse und eine Trübung des Kerninhaltes. Nach Brown und Mitarbeitern, sowie Levine (43, 45, 219) ist eine Mikrovakuolisation der Nervenzellen als Ausdruck einer ischämischen Nervenzellschädigung schon 5 Minuten nach Beendigung einer reinen Stickstoffbeatmung ohne zusätzliche Ligatur sichtbar. Diese Nervenzellschäden

sind irreversibel. Bei den hier vorgelegten Versuchen traten erste eindeutig histologisch nachweisbare Schäden in den Gehirnen bereits nach einem doppelseitigem Karotistourniquet von nur 3 Minuten Dauer auf. Damit war sichergestellt, daß in den Versuchen zur Klärung der Fragestellungen (Hirnblutungen nach Heparinanwendung und Heparinwirkung auf Endstrombahn und Nervenzellschäden) nach einem doppelseitigen Karotistourniquet von 4 Minuten Dauer irreversible, reproduzierbare Nervenzellschäden morphologisch eindeutig nachzuweisen waren.

Auch die biochemischen Befunde beweisen im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren (83, 84, 86, 87, 112, 177, 283), daß die Gehirne nach beidseitigem Karotistourniquet von 4 Minuten Dauer eindeutig geschädigt waren. Der starke Anstieg der Lactatkonzentration in den ischämisch geschädigten Gehirnen läßt sich damit erklären, daß die Substratzufuhr noch teilweise intakt war (s. 2.2.). Da jedoch auch eine signifikante Abnahme der Glucosekonzentration in den geschädigten Gehirnen zu verzeichnen war, deutet darauf hin, daß die Kollateralversorgung über die Aa. vertebrales bei den hier verwendeten Ratten nicht ausreichend ausgebildet wär. Hierfür spricht auch die relativ hohe Sterblichkeitsrate. Schon nach 4 Minuten war ein Groß-

teil des anaerob metabolisierbaren Substrats (Glucose) verbraucht. Vergleicht man damit die in der Literatur dokumentierten Ergebnisse (s. 2.2.), erstaunt es nicht, daß die Abnahme der ATP-Konzentration geringer war als die Abnahme der Glucosekonzentration: Bei einigen Versuchen sank die ATP-Konzentration infolge der Ersatzreaktionen (s. S. 21 ff.) erst relativ spät ab. Daher handelt es sich bei dem angewandten Tiermodell um eine starke Belastung des Gehirns infolge inkompletter Ischämie und infolge erheblichen Sauerstoffmangels. Ein weiterer Grund für das Absinken des ATP-Gehalts im Gehirn könnte in der Versuchsanordnung zu suchen sein. Denn ca. 30 Sekunden mußten vergehen, bevor die Gehirne nach dem Tod durch Dekapitation in flüssigem Stickstoff eingefroren werden konnten. Dies erklärt teilweise ein Absinken der ATP-Konzentration. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß bei den Versuchsanordnungen anderer Autoren geraume Zeit vergeht, bis das Gehirn gleichmäßig durchfroren ist (304). Bei diesen Experimenten wurden die Gehirne nicht wie bei den eigenen Versuchen zunächst freipräpariert, sondern die Tiere wurden in toto in flüssigen Stickstoff gegeben. Bei der hier angewandten Methode der Stickstoffbehandlung ist ein gleichmäßiges Einfrieren der Gehirne

schneller gewährleistet, da das Gehirn zum Zeitpunkt des Einfrierens von Knochen- und Weichteilen befreit ist.

Die Zeitdauer, in der das Gehirn eine Sauerstoffmangelbelastung übersteht, kann durch Barbituratgaben wesentlich verlängert werden (s. S. 25 ff.). Da Pentobarbitalnatrium (Nembutal^{R}) als Anästheticum verwendet wurde, sei hier dies kurz erwähnt. Die von uns verwandte Nembutaldosis von 30 mg/kg Körpergewicht war jedoch zu gering, um die Ergebnisse wesentlich beeinflussen zu können (160, 377). Weitere Faktoren, die Schäden durch Sauerstoffmangelbelastung mildern können, sind Hypoventilation und Hypothermie (s. S.25 ff.). Da die biochemisch ausgewerteten Versuche aber nur 4 Minuten dauerten, können diese beiden Faktoren bei der Beurteilung der Versuchsergebnisse vernachläßigt werden.

Die ischämischen Hirnschäden nach doppelseitigem Karotistourniquet konnten demnach einerseits histomorphologisch durch den Nachweis von frühen hypoxischen bzw. ischämischen Nervenzellveränderungen und andererseits biochemisch durch einen Anstieg der Lactatkonzentration und eine Abnahme der ATP- bzw. Glucosekonzentration in den Gehirnen eindeutig nachgewiesen werden.

Um die Heparinwirkung auf die Gehirne mit diesem Modell untersuchen zu können, mußte jedoch nach dem Entfernen des Tourniquets ein Überleben der Tiere für eine begrenzte Zeitdauer gewährleistet sein.

Faßt man die Ergebnisse der Versuche mit unterschiedlicher Tourniquet- und Überlebensdauer zusammen (s. Schema 1, S. 57 , Tab. 9, 10, 11, 12, Anh.), so sinkt bei zunehmender Tourniquetdauer die Überlebensdauer ab. Gleichzeitig nimmt die Zeitdauer bis zum Erwachen aus der Narkose mit zunehmender Tourniquetdauer zu.

Diese Befunde sprechen für eine hohe Empfindlichkeit der verwendeten Ratten gegenüber einem doppelseitigen Karotistourniquet. Als mögliche Erklärung sind in der postischämischen Phase einerseits direkte oder indirekte Auswirkungen der Ischämie auf das Gehirn, andererseits aber auch systemische Faktoren im Zusammenhang mit der Versuchsanordnung zu berücksichtigen. Da die Tiere nach Abnahme des Tourniquets ("Erholungsphase") stark hypoventilierten, wäre u.U. an eine direkte hypoxische bzw. ischämische Schädigung des Atemzentrums zu denken, wie diese bei ähnlichen Versuchen in der Literatur beschrieben wurde (116). Die vielfach bei den Versuchstieren beobachtete terminale Schnappatmung als Zeichen einer

drohende Atemlähmung wäre hierfür ein weiterer Hinweis.

Um die Karotiden abzuklemmen, wählte man nicht die bei Levine (219) beschriebene blinde Ligatur, sondern eine offene Präparationstechnik, um im Versuchsablauf eine Sichtkontrolle der Reperfusion zu ermöglichen. Der schwierigste Teil der Präparation bestand darin, Nerven und kleine Gefäße möglichst schonend von den Karotiden abzupräparieren. Obwohl die Präparation mit größter Sorgfalt durchgeführt wurde, ist nicht auszuschließen, daß die Carotissinusrezeptoren in irgend einer Weise geschädigt wurden (7, 24, 116, 153, 303), und es damit zu einem postischämischen Blutdruckabfall und einer gestörten Reperfusion kommen konnte (387, 388, 389). Außerdem muß berücksichtigt werden, daß die eigenen Versuchstiere in der postischämischen Erholungsphase weder künstlich beatmet wurden, noch blutdrucksteigernde Mittel erhielten (s. Tab. 1, 2, Anh.), wie dies bei den meisten in der Literatur angegebenen vergleichbaren Versuchen geschehen war (44, 46, 157, 183, 194, 221, 263, 389). Es wurde lediglich darauf geachtet, daß die Raumtemperatur konstant (22 ^{o}C) blieb, um ein Auskühlen der Tiere zu verhindern und um die Versuchs-

bedingungen zu standardisieren.

Vergleicht man die hier angewandte Dosierung des Narkosemittels (30 mg/kg Körpergewicht Nembutal^{R}) mit den Angaben in der Literatur, so ist diese Dosierung mit die niedrigste überhaupt (9, 32, 33, 168, 179, 262). Es ist infolgedessen unwahrscheinlich, daß die Versuchstiere an zusätzlicher Belastung durch das Narkosemittel starben. Tourniquet- und Oberlebensdauer wurden mit 4 Minuten bzw. 2 Stunden bei den Versuchen ausgewählt, daß so wenig Versuchstiere als möglich vor Ablauf der Experimente starben.

Mit der Auswertung der histologischen Präparate sollte die Frage geklärt werden, ob Heparin in den geschädigten Gehirnen zu einem erhöhten Hirnblutungsrisiko führt, und ob Heparin auf die Endstrombahn der Hirngefäße und damit auf die ischämischen Nervenzellschäden eine Wirkung hat.

In Bezug auf die Hirnblutungen ergab sich bei den heparinisierten Versuchstieren gegenüber den Versuchstieren, die lediglich Karotisligaturen erhalten hatten, eine geringe Zunahme der Blutungsbereitschaft. Jedoch konnte in den einzelnen Versuchsgruppen mit

unterschiedlichem Injektionszeitpunkt bzw. mit unterschiedlicher Heparindosierung kein deutliches Ansteigen der Spontanblutungen im Gehirn nachgewiesen werden (s. Tab. 18, Anh.). Auch zwischen der Tourniquetdauer bzw. dem Ausmaß der Nervenzellschädigungen und der Blutungshäufigkeit bestand keine nachweisbare Beziehung (s. Tab. 18, 19, Anh., Tab. 20, S. 65). Die Tatsache, daß artifizielle Blutungen, z.B. bei der Entnahme der Gewebestücke bei den verschiedenen Versuchs- und Kontrollgruppen nicht unterschiedlich häufig auftraten, beweist, daß sie tatsächlich artifiziell verursacht waren (s. Tab. 18, 19, Anh., Tab. 20, S. 65).

Die bei den Versuchen angewandte Heparindosierung von maximal 60 000 IE/kg Körpergewicht lag bei weitem über der in der Klinik beim Menschen angewandten Einzeldosis von 10 000 bis 20 000 IE/kg Körpergewicht (118).
Warum kam es trotz der hohen Heparindosierung nicht zu einem deutlichen Anstieg der Zahl von Hirnblutungen? Daß tatsächlich ischämische Hirnschäden bei den Tieren vorhanden waren, wurde histologisch und bio-

chemisch nachgewiesen. Außerdem zeigt ein Vergleich der in der Literatur beschriebenen Ergebnisse, daß mit der angewandten Versuchsanordnung durchaus Nervenzellschäden zu erwarten waren (s. Tab. 1, 2, 3, Anh.).

Wurde die Heparinwirkung durch die Ischämie selbst oder durch die damit verbundenen systemischen Veränderungen beeinflußt?

Aufgrund stark anionischen Charakters von Heparin ist seine Wirkung ph-abhängig (71, 90, 122c, 184, 193, 199, 215). Crowell und Hardaway fanden, daß heparinisiertes Blut bei einem pH-Wert von 6,7 bzw. schon bei einem pH-Wert von 7,3 zu gerinnen beginnt (68, 145). Es wäre also denkbar, daß die bei der Tourniquetanwendung in den Gehirnen der Versuchstiere erzeugte Lactatacidose die Heparinwirkung teilweise aufgehoben haben könnte.

Beim Menschen wird eine posttraumatische Änderung des Gerinnungsstatus beschrieben (81, 216, 325). Vergleichbare Befunde bei Versuchstieren lassen einen Einfluß des posttraumatisch veränderten Gerinnungsstatus auf die hier dargestellten Ergebnisse nicht sicher ausschließen (5, 27, 124, 368). Über heparinresistente Rattenstämme oder besonders niedrige Halbwertszeiten des Heparins bei Ratten, wie z.B. in der Literatur von Hunden (92, 399) beschrieben,

sind Mitteilungen unbekannt. Daher müssen die Ergebnisse vorsichtig beurteilt werden.

Neben der Fragestellung nach Hirnblutungen wurde noch überprüft, ob Heparin auf die Endstrombahn der Hirngefäße sowie auf ischämische Nervenzellschäden und damit auf die postischämischen Überlebensmöglichkeiten der Versuchstiere eine Wirkung hat.
Neben einer Hemmwirkung auf verschiedene Blutgerinnungsfaktoren (VII, IX, X, XI, XII) (122c, 129, 321, 400) ist auch eine Heparinwirkung auf die Aggregation von Blutplättchen (21, 186, 380, 406) und Erythrozyten (122b) beschrieben. Außerdem greift Heparin über eine Aktivierung der Lipoproteinlipase in den Fettstoffwechsel ein (89, 131, 287). Dies geschieht in der Nähe oder an den Endothelien kleiner Blutgefäße (122a, 320, 322). Vasodilatatorische, blutdrucksenkende und den Sauerstoffverbrauch der Gewebe steigernde Wirkung des Heparins wird ebenfalls erwähnt (66, 90, 122d, 360).
Über eine Heparinwirkung auf ischämisch geschädigte Tiergehirne liegen in derLiteratur keine einheitlichen Mitteilungen vor. Einige Autoren berichten über bessere postischämische Überlebenschancen (5, 72, 207) infolge verbesserter Durchblutung (70), wobei entweder verminderte Aggregation von festen Blutbestandteilen

(249, 267, 326) oder geringere Endothelveränderungen (126, 305, 373) im Vordergrund stehen. Andere Autoren jedoch konnten keine derartigen Heparinwirkungen bei ihren Versuchen nachweisen (14, 42, 312, 358).

Bei der Auswertung der vorliegenden Präparate traten bei den heparinisierten Tieren mit einer postischämischen Überlebensdauer zwischen 2 und 17 Stunden (s. Tab. 16, 17, Anh.) im Vergleich zu den mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten Kontrolltieren bzw. den lediglich mit Tourniquet versehenen Tieren geringere Nervenzellschäden auf (s. Tab. 12, 15, Anh.). Da wie oben beschrieben (s. S. 17 ff.) die postischämische Reperfusion bei der Ausbildung der Nervenzellschäden eine große Rolle spielt, kann man unter Berücksichtigung des häufig beschriebenen No-Reflow-Phänomens die geringeren Nervenzellschäden in der postischämischen Phase mit einer verbesserten Reperfusion erklären.
Hiermit stimmen auch die bei der Beurteilung der Endstrombahn erhobenen eigenen Befunde überein: Die intracerebralen Gefäße waren bei den heparinisierten Tieren im allgemeinen gut gefüllt. Die Erythrozyten waren nicht wie bei den Kontrolltieren zusammengesintert, sondern befanden sich mit reichlich Plasma

in den relativ weiten Gefäßen. Endothelveränderungen waren bei den heparinisierten Tieren geringer ausgeprägt (s. Abb. 10, 11, S.67,68). Dies deutet auf eine gute Reperfusion und möglicherweise auf eine posthypoxische Hyperämie infolge der Lactatacidose hin (213). Ob es sich hierbei allerdings um eine direkte (vasodilatatorische bzw. aggregationshemmende) (197, 245, 369, 374) oder nur um eine indirekte Wirkung des Heparins z.B. infolge der Blutverdünnung (28, 167, 171, 288) (injiziertes Volumen von 3 ml = ca. 1/4 des gesamten Blutvolumens der Ratte) handelt, sei dahingestellt. Für eine Wirkung infolge der Viskositätsabnahme sprechen jedoch ähnliche Befunde bei den Kochsalzkontrollgruppen. Warum jedoch die Schäden bei Heparinisierung mit hohen Dosen vor der Tourniquetabnahme und niederen Dosen nach der Tourniquetabnahme geringer ausgeprägt waren, ließ sich nicht eindeutig abklären.

Eine weitere Frage bleibt, warum die heparinisierten Tiere trotz der geringeren Nervenzellschäden und der verbesserten Reperfusion in der postischämischen Erholungsphase im Vergleich zu den Kontrolltieren nicht wesentlich länger überlebten (s. Schema 1, S. 57 , Tab. 12, 13, 17, Anh.). Für den Tod der heparinisierten Tiere können ebenso wie für den Tod der nicht heparin-

isierten Tiere die durch das Karotistourniquet im Gehirn erzeugten Schäden und durch die damit im Zusammenhang stehenden systemischen Faktoren wie z.B. Blutdruckabfall, Hypoventilation und Schock verantwortlich sein. Obwohl lediglich frühe hypoxische bzw. ischämische Nervenzellschäden zum Schädigungsnachweis herangezogen wurden, traten in den Gehirnen auch spätere Stadien der Nervenzellschädigungen und ein Ödem auf, das jedoch nicht eindeutig zu quantifizieren war. In der Literatur wird auch auf besonders schlechte Erholungstendenz der Versuchstiere nach inkompletter Ischämie bei dem vorliegenden Versuchsmodell hingewiesen (46). Andererseits jedoch wäre auch ein Tod infolge Volumenbelastung vor allem bei den Tieren denkbar, die Heparin bzw. physiologische Kochsalzlösung vor der Tourniquetabnahme erhalten hatten (s. Tab. 16, 17). Ob hierbei Heparin in hoher Dosierung toxisch wirkte, ließ sich nicht sicher beweisen. Als Hinweis kann dienen, daß einige Tiere bei der Injektion von 40 000 bzw. 60 000 IE/kg Körpergewicht Heparin wahrscheinlich infolge der metabolischen Acidose starke Muskelzuckungen aufwiesen. Ähnliche Erscheinungen beobachtete Pichotka an Kaninchen bei der Injektion von nur 30 000 IE/kg Körpergewicht Heparin (146, 298).

Hirnblutungen und innere Blutungen waren bei den eigenen Experimenten als mögliche Todesursache nicht festzustellen.
Ischämische Hirnschäden ließen sich lediglich bei doppelseitigem Karotistourniquet morphologisch und biochemisch eindeutig nachweisen. Warum sowohl heparinisierte als auch nichtheparinisierte Tiere, die nur einer doppelseitigen Karotisligatur unterzogen worden waren, in der postischämischen Phase eine hohe Empfindlichkeit zeigten, läßt sich weder durch die eigenen Versuche noch durch einen Literaturvergleich erschöpfend beantworten. Insgesamt ließ sich trotz Anwendung von massiven Heparindosen keine nennenswerte Erhöhung der Blutungsneigung an den eindeutig vorgeschädigten Rattengehirnen feststellen. Es ließ sich nicht beweisen, daß Heparin trotz geringerer Nervenzellschäden und verbesserter Reperfusion die Überlebensdauer nach dem Karotistourniquet verlängert. Überträgt man die hier dargestellten experimentell erarbeiteten Befunde auf die Klinik, so kann sowohl die prophylaktische als auch die therapeutische Heparingabe bei hypoxisch oder ischämisch geschädigten Hirnverletzten als unbedenklich angesehen werden.

5. Zusammenfassung

Ausgangspunkt für die hier vorgelegten tierexperimentellen Untersuchungen war die Frage, ob die prophylaktische Heparingabe bei Polytraumatisierten in low dose bzw. die Vollheparinisierung bei Patienten mit Hirnischämie und Verbrauchskoagulopathie trotz theoretisch erhöhter Blutungsgefahr unbedenklich ist. In diesem Zusammenhang sollte gezeigt werden, ob Heparin in einer bestimmten Dosierung bei ischämisch geschädigten Gehirnen zu Hirnblutungen führt. Außerdem wurde untersucht, ob Heparin durch eine Wirkung auf die Endstrombahn der Hirngefäße und auf hypoxische bzw. ischämische Nervenzellschäden die postischämischen Überlebensmöglichkeiten der Versuchstiere beeinflußt.

Die Versuche wurden an ca. 310 Ratten durchgeführt (histologische Auswertung: 230 Tiere, biochemische Auswertung: 84 Tiere). Ischämische Nervenzellschäden wurden durch ein doppelseitiges Karotistourniquet von 4 Minuten Dauer erzeugt. Heparin (6 000 - 42 000 IE/kg Körpergewicht) wurde einem Teil der Tiere während und einem Teil eine Stunde nach der Tourniquetanwendung intravenös verabreicht. Die postischämische Überlebensdauer betrug 2 Stunden. Die Hirnschädigung wurde

histologisch durch frühe hypoxische bzw. ischämische Nervenzellschäden und biochemisch mit Hilfe der Bestimmung der Glucose-, Lactat- und ATP-Konzentration nachgewiesen.

Eine Zunahme der Blutungshäufigkeit bei einer bestimmten Heparindosierung konnte nicht nachgewiesen werden. Bei den heparinisierten Tieren waren im Vergleich zu den Kontrolltieren die ischämischen Nervenzellschäden bei verbesserter postischämischer Reperfusion der Gehirne geringer. Die postischämischen Überlebensmöglichkeiten der Versuchstiere ließen sich durch Heparingaben nicht eindeutig beeinflussen.

Insgesamt konnten mit diesen Experimenten keine negativen Auswirkungen von Heparingaben unter den dargestellten Bedingungen nachgewiesen werden.

6. Literaturverzeichnis

1. ADAMS,J.H., J.B.BRIERLEY,R.C.R.CONNOR and C.S.TREIP: The effects of systemic hypotension upon the human brain; Clinical and neuropathological observations in 11 cases. Brain 89, 235 - 268 (1968).

2. ALLEN,N.:Formal discussion: effect of reduction of energy state:Protein and ribonucleic acid metabolism. In: Whisnant,J.P. an B.A. Sanddok, Cerebral vascular disease: 9 th conference. 285 - 291. Grune & Stratton New York, 1971.

3. ALLGÖWER,M.:Der traumatisch-haemorrhagische Schock. Chirurg 45, 103 - 106 (1974).

4. ALTENBURG,B.M.,J.D.MICHENFELDER and R.A.THEY: Acute tolerance to thiopental in canine cerebral oxygen consumption studies. Anesthesiology 31, 443 - 448 (1969).

5. AMES,A.III.,L.WRIGHT,M.KOWADA,J.M.TOURSTON and G.MAJNO: Cerebral ischemia II:The No-Reflow-Phenomenon. Am.J. Pathol. 52, 437 - 453 (1968).

6. ANABTAWI,J.N. and S.K.BROCKMANN: Prtective effect of hypothermia on total occlusion of the cerebral circulation. Ann. Surg. 155, 312 - 315 (1962).

7. APPEL,E.,T.DAM'SA and A.KREINDLER:Disturbances of cerebral vascular dynamics produced in the cat on an ischemic-hypoxic background, note I. Histologic,capillarymorphometric and biochemical data. Neurol.Psychiatr. (Bucur.) 14, 147 - 153 (1976).

8. ARNFRED,I. and O.SECHER: Anoxia and barbiturates. Arch. Int. Pharmacodyn.Ther. 139, 67 - 74 (1962).

9. ARSENIO-NUNES,M.L., K.A.HOSSMANN and E.FARKAS-BARGETON:Ultrastructural and histochemical investigation of the cerebral cortex of cat during and after complete ischaemia. Acta Neuropathol. (Berl.) 26, 329 - 344 (1973).

1o. BACHELARD,H.,L.LEVIS, U.PONTEN and B.K.SIESLÖ: Mechanisms activating glycolysis in the brain in arterial hypoxia. J.Neurochem. 29 , 395 - 4o1 (1974).

11. BAKAY,L. and H.H.BENDIXEN:Central nervous system vulnerability in hypoxaemic states. Isotope uptake studies. In: Schade,J.P. and W.N.McMenemey;Selective vulnerability of the brain in hypoxaemia. 63 - 8o . Oxford, 1963.

12. BAKAY,L. and I.U.HAQUE:Morphological and chemical studies in cerebral edema. J.Neuropathol. Exp. Neurol. 23, 393 - 418 (1964).

13. BAKAY,L. and J.C.LEE:The effect of acute hypoxia and hypercapnia on the ultrastructure of the central nervous system. Brain 91, 697 - 7o6 (1968).

14. BALDY-MOULINIER,M.:Cerebral reflow after anoxia. In:Ross Russel,R.W.; Brain and blood flow: Proceedings of the fourth international symposium on the regulation of cerebral blood flow. 187 - 19o . London, 197o.

15. BANDARANAYAKE,N.M. and E.M.NEMOTO: Rat brain osmolality during ischemic anoxia.Physiologist 18, 128 (1975).

16. BECKER,D.P.:An evaluation of the definition of cerebral death. Neurology(Minneap.) 2o , 459 - 462 (197o).

17. BECKER,H. and G.QUADBECK:Tierexperimentelle Untersuchungen über die Funktionsweise der Bluthirnschranke. Z. Naturforsch. 7b , 67 - 77, 165 - 17o, 37o - 373, 493 - 495 (1952).

18. BECKER,N.H. and K.D.BARRON:The cytochemistry of anoxic and anoxic-ischemic encephalopathy in rats. Am.J. Pathol. 38, 161 - 175 (1961).

19. BECKER,N.H.:Pathogenic factors in relation to cyto- and histochemistry.
In: Schade,J.P. and W.N. McMenemey;Selective vulnerability of the brain in hypoxaemia. 317 - 325. Oxford, 1963.

2o. BERGMEYER,H.U., K.GAWELM and M.GRAßL:Enzyme: Glucose-6-Phosphatdehydrogenase.
In: Bergmeyer,H.U.;Methoden der enzymatischen Analyse. 417 - 418 . 3. Auflage Band II Weinheim, 1974.

21. BESTERMAN,E.M.M. and M.P.T.GILLETT:Heparin effects on plasma lysolecithin formation and platelet aggregation. Atherosclerosis 17 , 5o3 - 513 (1973).

22. BETZ,E. and D.HEUSER:Cerebral cortical blood flow during changes of acid-base equilibrium of the brain. J. Appl. Physiol. 23, 726 - 733 (1967).

23. BETZ,E. and R.KOZAK:Der Einfluss der Wasserstoffionenkonzentration der Gehirnrinde auf die Regulation der corticalen Durchblutung. Pfluegers Arch. ges. Physiol. 293, 56 - 67 (1967).

24. BISCOE,T.J.,G.W.BRADLEY and M.J.PURVES:The relation between carotid body chemoreceptor discharge, carotid sinus pressure and carotid body venous flow.J. Physiol. (Lond.) 2o8 , 99 - 12o (197o).

25. BLEYAERT,A.L.,H.MORITA,R.G.CARROLL,P.SAFAR, B.KIRIMLI and E.M.NEMOTO: A method for total brain ischemia (TBI) without circulatory arrest in the rhesus monkey.Physiologist 16, 267 (1973).

26. BLEYAERT,A.L.,E.M.NEMOTO,S.W.STEZOSKI, H.ALEXANDER and P.SAFAR:Amelioration of postischemic encephalopathy by sodium thiopental after 16 minutes of global brain ischemia in monkeys. Physiologist 18, 145 (1975).

27. BORGSTROM,S.,L.E.GELIN and B.ZEDERFELDT: The formation of vein thrombi following tissue injury:An experimental study in rabbits.Acta Chir. Scand. (suppl) 247 , 1 - 36 (1959).

28. BOSCHENSTEIN,F., J.REILLY and M.YAHR: Effect of low molecular weight dextran on cortical blood flow. Arch. Neurol. 14 , 288 - 293 (1966).

29. BOYD,R.J. and J.E.CONELLY:Tolerance of anoxia of the dog's brain at various temperatures. Surg.Forum 12, 4o8 - 41o (1962).

3o. BRAWLEY.B.W.,D.E.STRANDNEXX and W.A.KELLY: The physiologic response to therapy in experimental cerebral ischemia. Arch. Neurol. 17, 18o - 187 (1967).

31. BRECKENRIDGE,B.M. and E.J.CRAWFORD:Glycogen synthesis from uridine diphosphate glucose in brain. J.Biol. Chem. 235, 3o54 - 3o57 (196o).

32. BRIERLEY,J.B. and B.J.EXCELL: The effects of profound systemic hypotension upon the brain of M.rhesus:physiological and pathological observations. Brain 89, 269 - 297 (1966).

33. BRIERLEY,J.B.,A.W.BROWN,B.J.EXCELL and B.S.MELDRUM:Brain damage in the rhesus monkey resulting from profound arterial hypotension. I.Its nature, distribution and general physiological correlates. Brain Res. 13, 68 - 1oo (1969).

34. BRIERLEY,J.B., A.W.BROWN and B.S.MELDRUM: The nature and time course of the neuronal alterations resulting from oligaemia and hypoglycaemia in the brain of Macaca Mulatta. Brain Res. 25, 483 - 499 (1971).

35. BRIERLEY,J.B.,B.S.MELDRUM and A.W.BROWN: Posthypoxic brain swelling:physiological and anatomical aspects. In:Brierley,J.B. and B.S.Meldrum; Brain hypoxia.Clinics in developmental medicine.Spastics Internat.Med.Publ. 49,5o, 134 - 144. Heinemann London, 1971.

36. BRIERLEY,J.B.:The neuropathological sequelae of profound hypoxia.
In:Brierley,J.B. and B.S.Meldrum; Brain hypoxia.Clinics in developmental medicine. Spastics Internat. Med. Publ. 49,5o , 147 - 151, Heinemann London, 1971.

37. BRIERLEY,J.B., B.S.MELDRUM and A.W.BROWN: The threshold and neuropathology of cerebral "anoxic-ischemic" cell change. Arch. Neurol. 29, 367 - 374 (1973).

38. BRIERLEY,J.B.,A.W.BROWN and D.E.LEVY:Relationship between ischemic neuronal damage and edema.
In: Pappius,H.M. and W.Feindel; Dynamics of brain edema. 254 - 261, Springer Berlin, Heidelberg, New York, 1976.

39. BRIERLEY,J.B.:Experimental hypoxic brain damage.J.Clin. Pathol. 11, 181 - 187 (1977).

4o. BRIGHTMAN,N.W. and T.S. REESE:Junctions between intimately apposed cell membranes in the vertebral brain.J.Cell Biol. 4o, 648 - 677 (1969).

41. BRION,S. et A.PSIMARAS:Neuro-pathologie de l'ischémie cérébrale. Rev. Electroencephalogr. Neurophysiol.Clin. 4, 3o 8 - 322 (1974).

42. BROCKMANN,S.K. and J.R.JUDE:The tolerance of the dog brain to total arrest of circulation. Johns Hopkins Med.J. 1o6, 74 - 8o (196o).

43. BROWN,A.W. und J.B.BRIERLEY:Evidence for early anocix-ischaemic cell damage in the rat brain. Experientia 22, 546 - 547,(1966).

44. BROWN,A.W. and J.B.BRIERLEY:The nature distribution and earliest stages of anoxic-ischaemic nerve cell damage in the rat brain as defined by the optical microscope.Br.J. Exp. Pathol. 49, 87 - 1o6 (1968).

45. BROWN,A.W. and J.B.BRIERLEY:The nature and distribution of anoxic-ischaemic cell change in the rat brain.An optical and electron microscopic study.
In: Brierley,J.B. and B.S.Meldrum;Brain hypoxia.Clinics in developmental medicine.Spastics Internat.Med. Publ. 49,5o, 49 - 6o . Heinemann London, 1971.

46. BROWN,A.W. and J.B.BRIERLEY:Anoxic-ischaemic cell change in rat brain. Light microscopic and fine-structural observations. J. Neurol. Sci. 16, 59 - 84 (1972).

47. BROWN,A.W.:Structural abnormalities in neurones.J. Clin. Pathol. 11, 155 - 169 (1977).

48. BROWN,J.O.:The morphology of circulus arteriosus cerebri in rats. Anat. Rec. 156, 99 - 1o6 (1966).

49. BROWN,W.J.,N. YOSHIDA,T.CANTY and M.A.VERITY: Experimental concussion. Ultrastructural and biochemical correlates. Am.J.Pathol. 67 , 41 - 68 (1972).

5o. BUCKLEY,I.K.:Tissue injury by high frequency eletric current: observations with the Sandison-Clark-Ear-chamber. Aust.J. Exp. Biol. Med. Sci. 38, 211 - 226 (196o).

51. BÜCHER,T.:Über ein phosphatübertragendes Gärungsferment. Biochem.Biophys.Acta 1, 292 - 314 (1947).

52. CAMMERMEYER,J.:The importance of avoiding "dark neurones"in experimental neuro-pathology. Acta neuropath.(Berlin) 1, 245 (1961).

53. CAMMERMEYER,J.:An evaluation of the significance of the "Dark" neuron.Ergeb.Anat.Entwickl.-Gesch. 6, 2 - 61 (1962).

54. CANTU,R.C. and A.AMES:Experimental prevention of cerebral vascular obstruction produced by ischemia.J. Neurosurg. 3o, 5o - 54 (1969).

55. CANTU,R.C.,A.AMES,J.DIXON and G. Di GIACINTO: Reversibility of experimental cerebrovascular obstruction induced by complete ischemia. J.Neurosurg. 31, 429 - 431 (1969).

56. CANTU,R.C.,A.AMES,G. Di GIACINTO and J.DIXON: Hypotension:A major factor limiting recovery from cerebral ischemia.J.Surg. Res. 9 , 525 - 529 (1969).

57. CANTU,R.C. and A.AMES:Distribution of vascular lesions caused by cerebral ischemia;relation to survival.Neurology (Minneap.) 19 , 128 - 132.

58. CARLSSON,C.,J.R.HARP and B.K.SIESJÖ:Metabolic changes in the cerebral cortex of the rat induced by intravenous pentothal sodium.Acta Anaesthesiol. Scand. 57, 7- 11 (1975).

59. CHANG,H.B. and S.Y.LIU:The influenc of the ligation of the 2 common carotid arteries on maze performance by the white rat. J.Comp. Physiol.Psychol. 8, 71 - 74 (1928).

60. CHIANG,J.,M.KOWADA,A.AMES,R.L.WRIGHT and G.MAJNO:Cerebral ischemia: III.Vascular Changes. Am.J. Pathol. 52, 455 - 476 (1968).

61. CHOKI,J.I.,T.YAMAGUCHI,Y.TAKEYA,Y.MOROTOMI, T.OMAE:effect of carotid artery ligation on regional cerebral blood flow in normotensive and spontaneously hypertensive rats. Stroke 8, 374 - 379 (1977).

62. CLENDENON,R.,N.ALLEN,T.KOMATSU,L.LISS, W.A.GORDON and K.HEIMBERGER:Biochemical alterations in the anoxic-ischemic lesions of rat brain. Arch.Neurol. 25, 432 - 448 (1971) .

63. COHEN,P.J.:The metabolic function of oxygen and biochemical lesions of hypoxia. Anaesthesiology 37, 148 - 177 (1972).

64. COIMBRA,A.:Nerve cell changes in the experimental occlusion of the middle cerebral artery. Histological and histochemical study. Acta Neuropathol. (Berl.) 3, 547 - 557 (1964).

65. COLMANT,H.J.:Zerebrale Hypoxie. Thieme,1965.

66. COON,W.W. and P.W.WILLIS III:Some side effects of heparin,heparinoids, and their antagonists.Clin. Pharmacol. Ther. 7 , 379 - 398 (1966).

67. COTEY,S., D.CULLEN and J.SEVERINGSHAUS: Cerebral ecf acidosis induced by hypoxia at normal and low pco_2.
In:Ingvar,D.H., N.A.Lassen, B.K.Siesjö and E.Skinøj; CBF & CSF:IIIrd international symposium on cerebral blood flow and cerebro-spinal-fluid.Lund Copenhagen, 1968. III E.
Scand. J. of Clin.&Lab.Invest. Suppl. 1o2, 22, 1o41 - 1o54 (1968).

68. CROWELL,J.W. and B.HOUSTON:Effect of acidity on blood coagulation.Am.J. Physiol. 2o1 , 379 - 382 (1961).

69. CROWELL,R.M. and Y.OLSSON:Impaired microvascular filling after focal cerebral ischemia in monkeys.J.Neurosurg. 36 , 3o3 - 3o9 (1972).

7o. CROWELL,R.M. and Y.OLSSON:Observations on the microvasculature in focal cerebral ischemia and infarction.
In:McDowel,F.H. and R.W.Brennan;Cerebral vascular disease: 8 th conference.77 - 88.
Grune und Stratton New York,London, 1973.

71. DANISHEFSKY,I.:Studies on the mechanism of heparin action by modification of its structure. Fed.Proc. 36 , 33 - 35 (1977).

72. DENNY-BROWN,D. ans J.S.MEYER:The cerebral collateral circulation:2.Production of cerebral infarction by ischemic anoxia and its reversibility in early stages.Neurology (Minneap.) 7, 567 - 579 (1957).

73. DOUGHERTY,T.F. and D.A.DOLOWITZ:Physiologic aspects of heparin not related to blood clotting. Am.J. Cardiol. 14, 18 - 24 (1964).

74. DREWES,L.R.,D.D.GILBOE,A.O.BETZ and M.WIS: Metabolic alterations in brain during anoxic-anoxia and subsequent recovery. Arch.Neurol. 29, 385 - 39o (1973).

75. DREWES,L.R. and D.D.GILBOE:Glycolysis and the permeation of glucose and lactate in the isolated, perfused dog brain during anoxia and postanoxic recovery. J.Biol. Chem. 248, 2489 - 2496 (1973).

76. DUFFY,T.E.,S.R.NELSON and O.H.LOWRY:Cerebral carbohydrate metabolism during acute hypoxia and recovery. J.Neurochem. 19 , 959 - 977 (1972).

77. DURST,J.,H.GEISBE und BÄHR:Die Entwicklung der Unfallsterblichkeit an der Chirurg. Univ.Klinik Tübingen von 1921 - 1972. Med.Welt 25, 139 - 142 (1974).

78. DURST,J.,W.HELLER,J.HAUSDOERFER and K.SCHMIDT:The role of shock in the pathogenesis of fat embolism after trauma. Resuscitation 5 , 191 - 195 (1976).

79. DURST,J. und W.HELLER:Ätiologie und Pathophysiologie des Polytraumas.Hefte Unfallheilkd. 132, 41 - 45 (1978).

8o. EDSTROM,R.F.S. and H.E.ESSEX:Swelling of the brain induced by anoxia. Neurology (Minneap.) 6 , 118 - 124 (1956).

81. EGEBERG,O.:Changes in the coagulation system following major surgical operations.Acta Med. Scand. 171, 679 - 685 (1962).

82. EICHHORN,O.,G.GRINSCHGL und MOSCHIK de REYA: Über die Beziehung zwischen Blut-Liquorschranke und Hirndurchblutung.J.Neurol. 168 , 151 - 163 (1952).

83. EKLÖF,B. and B.K.SIESJÖ:Cerebral blood flow and cerebral energy state. Acta Physiol. Scand. 82 , 4o9 - 411 (1971).

84. EKLÖF,B.,V.MacMILLAN and B.K.SIESJÖ:The effect of ischemia upon the energy state of the brain. Eur.Neurol. 6, 6o - 65 (1971 - 1972).

85. EKLÖF,B. and B.D.SIESJÖ:The effect of bilateral carotid artery ligation upon the blood flow and the energy state of the rat brain. Acta Physiol. Scand. 86, 155 - 165 (1972).

86. EKLÖF,B. and B.K.SIESJÖ:The effect of bilateral carotid artery ligation upon acid-base parameters and substrate levels in the rat brain. Acta Physiol.Scand. 86, 528 - 538 (1972).

87. EKLÖF,B. and B.K.SIESJÖ:Cerebral blood flow in ischemia caused by carotid artery ligation in the rat. Acta Physiol.Scand. 87 , 69 - 77 (1973).

88. EKSTRÖM-JODAL,B.:On the relation between blood pressure andblood flow in the canine brain with particular regard to the mechanism responsible for cerebral blood flow autoregulation. Acta Physiol.Scand. Suppl. 35o , 1 - 28 (1979).

89. ENGELBERG,H.:Heparin andthe removal of triglyceride from the blood stream.Am.J.Cardiol. 14 , 8 - 17 (1964).

9o. ENGELBERG,H.:The effect of heparin on oxygen transport from blood to tissues. In:Bradshaw,R.A. and S. Wessler;Heparin,Structure,function, and clinical implications.International symposium on heparin.St.Louis,1974. Advances in experimental medicine and biology. 52, 299 - 3o6. Plenum Press New York, London, 1975.

91. ERNSTING,J. and A.J.BENSON:Some effects of brief profound anoxia upon the central nervous system.
In:Schade,J.P. and W.N.McMenemey;Selective vulnerability of the brain in hypoxaemia. 41 - 45, Oxford, 1963.

92. ESTES,J.W. and P.F.POULIN:Pharmacokinetics of heparin distribution and elimination. Thromb. Haemost. 33, 26 - 37 (1974).

93. EVANS,J.P. and M.I.SCHEINTER:Histologic studies of brain following head trauma.I. Posttraumatic cerebral swelling and edema. J. Neurosurg. 2, 3o6 - 314 (1945).

94. FEIGIN,I. and N.POPOFF:Neuropathological observations on cerebral edema.Arch. Neurol. 6, 151 - 16o (1962).

95. FEIGIN,I. and N.POPOFF:Neuropathological changes late in cerebral edema:the relationship to trauma?Hypertensive disease and Binswanger's encephalopathy.J.Neuropathol. Exp. Neurol. 22, 5oo - 511 (1963).

96. FEIGIN,I.:Sequence of pathological changes in brain edema.
In:Klatzo,I. and F.Seitelberger; Brain edema. 128 - 151. Springer Berlin,Heidelberg,New York, 1967.

97. FEIGIN,I.,G.BUDZIOVICH,S.WEINBERG and J.OGATA: Degeneration of white matter in hypoxia , acidosis and edema. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 32, 125 - 143 (1973).

98. FENCL,V.,J.R.VALE and A.BROCK:Respiration and cerebral blood flow in metabolic acidosis and alkalosis in humans. J.Appl. Physiol. 27, 67 - 76 (1969).

99. FIRBAS,W.,H.SINZINGER und M.SCHLEMMER:Über den Circulus arteriosus bei Ratte,Maus und Goldhamster.Zentralbl.Veterinaermed. (C) 2, 243 - 251 (1973).

1oo. FISCHER,E.G. and A.AMES:Studies on mechanisms of impairment of cerebral circulation following ischemia:Effect of hemodilution and perfusion pressure. Stroke 3, 538 - 542 (1972).

1o1. FISCHER,E.G.:Impaired perfusion following cerebrovascular stasis. Arch. Neurol. 29, 361 - 366 (1973).

1o2. FISHMAN,R.A.:Brain edema.N.Engl.J.Med. 293, 7o6 - 711 (1973).

1o3. FOLBERGROVA,J.,O.H.LOWRY and J.V.PASSONNEAU: Changes in metabolites of the energy reserves in individual layers of mouse cerebral cortex and subjacent white matter during ischemia and anaesthesia. J. Neurchem. 17, 1155 - 1162 (197o).

1o4. FOLBERGROVA,J.,V.MacMILLAN and B.K.SIESÖ:The effect of moderate and marked hypercapnia upon the energy state and upon the cytoplasmatic NADH/NAD+ ratio of the rat brain. J. Neurochem. 19, 2497 - 25o5 (1972).

1o5. FOLBERGGROVA,J.,V.MacMILLAN and B.K.SIESJÖ:The effect of hypercapnic acidosis upon some glycolytic and Krebs-cycle-associated intermediates in the rat brain. J.Neurochem. 19, 25o7 - 2517 (1972).

1o6. FOLBERGROVA,J.,B.LJUNGGREN,K.NORBERG and B.K.SIESJÖ:Influence of complete ischemia on glycolytic metabolites,citric acid cycle intermediates, and associated amino acids in the rat cerebral cortex. Brain Res. 8o, 265 - 279 (1974).

1o7. FOLBERGROVA,J.,U.PONTEN and B.K.SIESJÖ: Patterns of changes in brain carbohydrate metabolites, amino acids and organic phosphates at increased carbon dioxide tensions. J.Neurochem. 22, 1115- 1125 (1974).

1o8. FRANKS,W.R.:Measurement of post-mortem lactic acid concentrations in assessing an ante-mortem hypoxia.
In:Schade,J.P. and W.N.McMenemey;Selective vulnerability of the brain in hypoxaemia. 47 - 49. Oxford, 1963.

1o9. FREEMAN ,J. and D.H.INGVAR:Elimination by hypoxia of cerebral blood flow autoregulation and EEG relationship.Exp. Brain Res. 5 , 61 - 71 (1968).

11o. FRIEDE,R. and W.H.HOUTEN:Relation between post-mortem alteration and glycolytic metabolism in the brain.Exp. Neurol. 4, 197 - 2o4 (1961).

111. FUJIMOTO,T.,J.T.WALKER,M.SPATZ and I.KLATZO: pathophysiologic aspects of ischemic edema. In:Pappius, H.M. and W.Feindel;Dynamics of brain edema. 171 - 18o. Springer Berlin, Heidelberg, New York.

112. FUJISHIMA,M.,T.SUGI,Y.MOROTOMI and T.OMAE: Effects of bilateral carotid artery ligation on brain lactate and pyruvate concentrations in normotensive and spontaneously hypertensive rats. Stroke 6, 62 - 66 (1975).

113. FUJISHIMA,M.,YNAKATOMI,K.TAMAKI,J.OGATA and T.OMAE:Cerebral ischemia induced by bilateral carotid occlusion in spontaneously hypertensive rats.Supra- and infratentorial metabolism and arterial acidbase balance.J.Neurol. Sci. 33 , 1 - 11 (1977).

114. GADAMSKI,R. and R.SZUMAŃSKA:Blood-brain barrier after circulatory hypoxia (ischemia). Neuropathol. Pol 12, 693 - 7o2 (1974).

115. GÄNSHIRT,H. und W.ZYLKA:Die Erholungszeit am Warmblütergehirn nach kompletter Ischämie. Arch.Psychiatr.Nervenkr. 189, 23 - 36 (1952).

116. GÄNSHIRT,H.,H.SEVERIN und W.ZYLKA:Der Einfluß von Sauerstoff,Kohlensäure und Glukose auf die Schnappatmung der Ratte. Pfluegers Arch. ges . Physiol. 255, 283 - 293 (1952).

117. GÄNSHIRT,H.:Der Hirnkreislauf (Physiologie,Pathologie,Klinik), Thieme 1972.

118. GALLUS,A.S. and J.HIRSH:Prevention of venous thromboembolism. Semin. Thromb. Hemostas. 2,4, 232 - 29o (1976).

119. GARCIA,J.H.,Y.KAMIJYO,H.KALIMO,J.TANAKA, J.E.VILORIA and B.F.TRUMP:Cerebral ischemia:The early structural changes and correlation of these with known metabolic and dynamic abnormalities. In:Whisnant,J.P. and B.A.Sandok;Cerebral vascular disease: 9 th conference. 313 - 323. Grune&Stratton New York, 1971.

12o: GARCIA,J.H.:Reversibility of regional ischemia. In:McDowel,F.H. and R.W.Brennan;Cerebral vascular disease: 8 th conference. 133 - 138, Grune&Stratton New York, London, 1973.

121: GARCIA,J.H.,A.S.LOSSINSKY,F.C.KAUFFMANN and K.A.CONGER:Neuronal ischemic injury: Light microscopy,ultrastructure and biochemistry.Acta Neuropathol. (Berl.) 43, 85 - 95 (1978).

122: GASTPAR,H.:Physiologische Bedeutung und pharmakologische Wirkung des Heparins. a) 18 - 39, b) 45 - 54, c) 55 - 73, d) 1oo - 1o3. Schattauer Stuttgart, 1965.

123: GEIGER,A.,G.COMBOS and S.OTZUKI:The effect of hypoxaemia on the metabolic pattern of the perfused brain of cats. In:Schade,J.P. and W.N.McMenemey;Selective vulnerability of the brain in hypoxaemia. 295 - 3o8 . Oxford, 1963.

124. GELIN,L.E.:Disturbance of the flow properties of blood and its counteraction in surgery. Acta Chir.Scand. 122, 287 - 293 (1961).

125. GERLACH,J. und H.BECKER: Störungen der Bluthirnschranke bei gedeckten stumpfen Schädel-Hirntraumen. Z.Naturforsch. 8b, 578 - 581 (1953).

126. GERTZ,D.,M.J.RENNELS and E.NELSON:Endothelial cell ischemic injury;protective effect of heparin or aspirin assessed by scanning electron microscopy.Stroke 6, 357 - 36o (1975).

127. GILBOE,D.D. and A.L.BETZ:Oxygen uptake in the isolated canine brain. Am.J. Physiol. 224, 588 - 595 (1973).

128. GILBOE,D.D.,L.R.DREWES and D.KINTNER:Edema formation in the isolated canine brain: anoxia vs. ischemia.
In:Pappius,H.M. and W.Feindel;Dynamics of brain edema. 228 - 235. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 1976.

129. GITEL, S.N.:Evidence of a catalytic role of heparin in anticoagulation reactions.
In:Bradshaw,R.A. and S.Wessler;Heparin,Structure, function, and clinical implications. International symposium on heparin,St.Louis, 1974. Advances in experimental medicine and biology. 52, 243 - 247. Plenum Press New York, London, 1975.

13o. GLEICHMANN,U.,V.SCHLOSSER und R.SCHNEIDER:Versuche zur Verlängerung der Wiederbelebungszeit nach Asphyxie am Kaninchen. Thoraxchir. Vask. Chir. 7, 17 . 25 (1959).

131. GLUECK,C.J.:Postheparin lipoproteinlipases. N.Engl. J.Med. 292, 1347 - 1348 (1975).

132. GÖGLER,E.:Der schwere Unfall in der modernen Industriegesellschaft. Langenbecks Arch. Chir. 329, 922 - 965 (1971).

133. GOLDSTEIN,A.,B.A.WELLS and A.S.KEATS: Increased tolerance to cerebral anoxia by pentobarbital. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 161, 138 - 143 (1966).

134. GOTTSTEIN,U.,A.BERNSMEIER,H.LEHN und W.NIEDERMAYER:Hämodynamik und Stoffwechsel des Gehirns bei Schlafmittelvergiftung. Dtsch.Med.Wochenschr. 86, 217o - 2176 (1961).

135. GRANHOLM,L.,A.E.KAASIK,L.NILSSON and B.K.SIESJÖ:The lactate/pyruvate rations of cerebrospinal fluid of rats and cats related to the lactate/pyruvate,the ATP/ADP, and the phosphocreatin/creatine rations of brain tissue.Acta Physiol. Scand. 74, 398 - 4o9 (1968).

136. GRANHOLM,L. and B.K. SIESJÖ:The effecht of hypercapnia and hypocapnia upon the cerebrospindal fluid, lactate, pyruvate concentrations and upon the lactate, pyruvate, ATP, ADP,phosphocreatine and creatine concentrations of cat brain tissue. Acta Physiol. Scand. 75, 257 - 266 (1969).

137. GRENELL,R.G.:Central nervous system resistance. I.The effects of temporary arrest of cerebral circulation for periods of two to ten minutes. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 5, 131 - 154 (1946).

138. GROSSMANN,R.G. and V.F.WILLIAMS:Electrical activity and ultrastructure of cortical neurons and synapses in ischemia. In:Brierley,J.B. and B.S.Meldrum;Brain hypoxia. Clinics in developmental medicine.Spastics Internat. Med. Publ. 49,5o, 61 - 75. Heinemann, London, 1971.

139. GRUNNET,Ml.L. and G. PAULSON:Pathological changes in irreversible brain death. Dis.Nerv. Syst. 32, 69o - 694 (1971).

140. HÄGGENDAL,E. and B.JOHANSSON:Effects of arterial carbon dioxide tension and oxygen saturation on cerebral blood flow autoregulation in dogs. Acta Physiol. Scand. 66, 27 - 53 (1965).

141. HAGER,H.,W.HIRSCHBERGER and W.SCHOLZ: Electron microscopic changes in brain tissue of Syrian hamsters following acute hypoxia. Aerospace Med. 31, 379 - 387 (1960).

142. HAGER,H.:Electron microscopical observations on the early changes in neurons caused by hypoxidosis and on the ultrastructural aspects of neuronal necrosis in the cerebral cortex of mammals. In:Schade,J.P. and W.N.McMenemey;Selective vulnerability of the brain in hypoxaemia. 125 - 136 .Oxford, 1963.

143. HAGER,H.:Die frühen Alterationen des Nervengewebes nach Hypoxydose und die fortgeschrittene Nekrose im elektronenmikroskopischen Bild. Congress Series Nr. 100,Excerpta Medica Foundation New York, 64 - 78 (1966).

144. HALSEY,J.J.:Some effects of pco_2 and blood pressure on acute regional cerebral ischemia. In:Ross Russel,R.W.;Brain and blood flow: Proceedings of the fourth international symposium on the regulation of cerebral blood flow. 107 - 109. London, 1970.

145. HARDAWAY,R.M.,M.J.ELOVITZ,W.R.BREUSTER and D.N.HOUGHIN:Clotting time of heparinized blood, influence of acidosis.Arch.Surg. 89 , 701 - 705 (1964).

146. HARDEGG,W.,H.HARTERT und G.HIERONYMI: Gerinnungsaktivität und Toxizität bei Heparinen und Heparinoiden.Klin.Wochenschr. 35 , 778 - 782 (1957).

147. HARPER.A.M. and R.A.BELL:The effect of metabolic acidosis and alkalosis on the blood flow through the cerebral cortex.J.Neurol. Neurosurg.Psychiatry 26, 341 - 344 (1963).

148. HARPER,A.M.:Autoregulation of cerebral blood flow:Influence of the arterial blood pressure on the blood flow through the cerebral cortex. J. Neurol Neurosurg. Psychiatry 29, 198 - 4o3 (1966).

149. HARRISON,M.J.G.,D.BROWNBILL,P.D.LEWIS and R.W.RUSSEL:Cerebral edema following carotid artery ligation in the gerbil. Arch. Neurol. 28, 389 - 391 (1973).

15o. HEBEL,R. and M.W.STROMBERG:Anatomy of the laboratory rat. The Williams and Wilkins Company Baltimore, 1976.

151. HEKMATPANAH,J.:Cerebral blood flow dynamics in hypotension and cardiac arrest. Neurology (Minneap.) 23, 174 - 18o (1973).

152. HENDERSON,A.R.:Biochemistry of hypoxia:current concepts.I. An introduction to biochemical pathways and their control.Br.J. Anaesth. 41, 245 (1969).

153. HERRSCHAFT,H.: Gehirndurchblutung und Gehirnstoffwechsel.Fortschr. Neurol.Psychiatr.44, 195 - 322 (1976).

154. HILLS,C.P.:Ultrastructural changes in the capillary bed of the rat cerebral cortex in anoxic-ischemic brain lesions.Am.J.Pathol. 44 531 - 551 (1964).

155. HILLS,C.P.:The ultrastructure of anoxic ischemic lesions in the cerebral cortex of the adult rat brain. Guy's Hosp.Rep. 113, 333 - 348 (1964).

156. HINZEN,D.H.,U.MÜLLER,P.SOBOTKA,E.GEBERT,R.LANG, and H.HIRSCH:Metabolism and function of dog's brain recovering from longtime ischemia. Am. J.Physiol. 223, 1158 - 1146 (1972).

157. HIRSCH,H.,K.H.EULER und M.SCHNEIDER:Über die Erholung und Wiederbelebung des Gehirns nach Ischämie bei Normothermie.Pfluegers Arch. ges. Physiol. 265, 281 - 313 (1957).

158. HIRSCH,H.,K.H.EULER und M.SCHNEIDER:Über die Erholung des Gehirns nach kompletter Ischämie bei Hypothermie.Pfluegers Arch. 265, 314 - 327 (1957).

159. HIRSCH,H.,A.BOLTE,A.SCHANDIG und D.TOENNIS: Über die Wiederbelebung des Gehirns bei Hypothermie.Pfluegers Arch. 265, 328 - 336 (1957).

16o. HIRSCH,H.,G.GROTE und V.SCHLOSSER:Über den Einfluss von Hexobarbitursäure auf Sauerstoffverbrauch und Vulnerabilität des Gehirns. Pfluegers Arch. Ges. Physiol. 272, 247 - 253 (1961).

161. HIRSCH,H. und H.A.MÜLLER:Funktionelle und histologische Veränderungen des Kaninchengehirns nach kompletter Gehirnischämie. Pfluegers Arch. Ges. Physiol. 275, 277 - 291 (1962).

162. HOFFMANN,G. und H.LEUPOLD-LÖWENTHAL:Studien zur Bluthirn- und Blutliquorschranke. Wien. Z.Nervenheilk. 12, 165 - 17o (1955).

163. HOHORST,H.J.,E.BETZ and A.WEIDNER:Relation between energy-rich substrates,tissue redox changes, and EEG during and after hypoxia. In:Ingvar,D.H.,N.A.Lassen,B.K.Siesjö and E.Skinøj;CBF&CSF: IIIrd international symposium on cerebral blood flow and cerebrospinal-fluid. III:B. Lund Copenhagen, 1968. Scand.J. of Clin.&Lab.Invest.Suppl. 1o2, 22, 1o41 - 1o54 (1968).

164. HOHORST,H.J.:L-(+)-Lactat:Bestimmung mit Lactatdehydrogenase und NAD. In:Bergmeyer,H.U.;Methoden der enzymatischen Analyse. 1425 - 1429. 3. Auflage Band II Weinheim, 1974.

165. HOLMIN,T. and B.K.SIESJÖ:Influence of hypoxia on cerebral energy state in rats with porto-caval anastomosis. J. Neurochem. 22, 413 - 417 (1974).

166. HOMBURGER,E.,W.A.HIMWICH,B.ETSTEIN,E.YORK, R.MARESCA and H.E.HIMWICH:Effect of pentothal anaesthesia on canine cerebral cortex.Am. J. Physiol. 147, 343 - 345 (1946).

167. HOSSMANN,K.A. and Y.OLSSON:Suppression and recovery of neuronal function in transient cerebral ischemia. Brain Res. 22, 313 - 325 (197o).

168. HOSSMANN,K.A. and K.SATO:The effect of ischemia on sensorimotor cortex of cat. Electrophysiological,biochemical and electromicroscopical observations. J. Neurol. 198, 33 - 45 (197o).

169. HOSSMANN,K.A. and K. SATO:Recovery of neuronal function after prolonged cerebral ischemia. Science 168, 375 - 376 (197o).

17o. HOSSMANN,K.A. and Y.OLSSON:Influence of ischemia on the passage of protein tracers across capillaries in certain blood-brain barrier injuriers. Acta Neuropathol. (Berl.) 18, 113 - 122 (1971).

171. HOSSMANN,K.A. and Y.OLSSON:Correlation between functional and morphological changes in temporary cerebral ischemia. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 3o, 125 (1971).

172. HOSSMANN,K.A. and P.KLEIKUES:Reversibility of ischemic brain damage. Arch.Neurol. 29, 375 - 384 (1973).

173. HOSSMANN,K.A., H.LECHTAPE-GRÜTER,V.HOSSMANN: The role of cerebral blood flow for the recovery of the brain after prolonged ischemia. J. Neurol. 2o4, 281 - 299 (1973).

174. HOSSMANN,K.A. and V.ZIMMERMANN:Resuscitation of the monkey brain after 1 h complete ischemia. 1. Physiological and morphological observations. Brain Res. 81, 59 - 74 (1974).

175. HOSSMANN,V. and K.A.HOSSMANN:Return of neuronal functions after prolonged cardiac arrest. Brain Res. 6o, 423 - 438 (1973).

176. HOSTETLER,K.Y.,B.R.LANDAU,R.J.WHITHE, M.S.ALBIN and D.YASHON:Contribution of the pentose cycle to the metabolism of glucose in the isolated,perfused brain of the monkey. J. Neurochem. 17. 33 - 39 (197o).

177. IBRAHIM,M.Z.:The Response of the brain to hypoxia and ischemia. J. Neurol. Sci. 17, 271 - 279 (1972).

178. ISHII,S. and E.TANI:Elektron microscopic study of the blood-brain-barrier in brain swelling. Acta Neuropathol. (Berl.) 1, 474 - 488. (1962).

179. ITO,U.,M.SPATZ,J.T.WALKER and I.KLATZO: Experimental cerebral ischemia in mongolian gerbils. I.Light microscopic observations. Acta Neuropathol. (Berl.) 32, 2o9 - 223 (1975).

18o. ITO,U.,K.G.GO,J.T.WALKER,M.SPATZ and I.KLATZO:Experimental cerebral ischemia in mongolian gerbils. 3. Behaviour of the blood-brain-barrier. Acta Neuropathol. 34, 1 - 6 (1976).

181. JACKSON,W.B.,J.E.BROOKS,A.M.BOWERMAN and D.E.KAUKEINEN:Anticoagulant resistance in norway rats. Pest Control 43, 12 - 16 (1975).

182: JACOB,H.:Patterns of CNS vulnerability. In:Schade,J.P. and W.N.McMenemey;Selective vulnerability of the brain in hypoxaemia. 153 - 181 . Oxford, 1963.

183. JATZKEWITZ,H.:Neurochemie. Thieme, 1978.

184. JEANLOZ,R.W.:The chemistry of heparin. In:Bradshaw,R.A. and S. Wessler;Heparin. Structure, function, and clinical implications.International symposium on heparin. St.Louis, 1974. Advances in experimental medicine and biology. 52, 3 - 17. Plenum Press New York, London, 1975.

185. JILEK,L.:Reaction of the organism to ischaemia of the brain during ontogenesis: II.The development of functional changes in the central nervous system following ligature of the carotids during postnatal life in rats. Physiol.Bohemoslov. 7, 282 - 291 (1958).

186. JOIST,J.H. and J.F.MUSTARD:Heparin,lysolecithin, and platelet function. In:Bradshaw,R.A. and S.Wessler;Heparin. Structure, function, and clinical implications.International symposium on heparin. St.Louis, 1974. Advances in experimental medicine and biology. 52, 255 - 26o. Plenum Press New York, London, 1975.

187. KAASIK,A.E., L.NILSSON and B.K.SIESJÖ: Acid/base and lactate/pyruvate changes in brain and CSF in asphyxia and stagnant hypoxia. In:Ingvar,D.H.,N.A.Lassen,B.K.Siesjö and E.Skinøj ; CBF&CSF:IIIrd international symposium on cerebral blood flow and cerebro-spinal-fluid.III:C. Lund Copenhagen, 1968. Scand.J. of Clin.&Lab.Invest.Suppl. 1o2, 22, 1o41 - 1o54 (1968).

188. KASSIK,A.E.,L.NILSSON and B.K.SIESJÖ:The effect of asphyxia upon the lactate,pyruvate and bicarbonate concentrations of brain tissue and cisternal CSF and upon the tissue concentrations of phosphocreatine and adenin nucleotides in anaesthetized rats. Acta Physiol. Scand. 78, 433 - 447 (197o).

189. KAASIK,A.E.,L.NILSSON and B.K.SIESJÖ:The effect of arterial hypotension upon the lactate,pyruvate and bicarbonate concentrations of brain tissue and cisternal CSF and upon the tissue concentrations of phosphocreatin and adenine nucleotides in anaesthetized rats. Acta Physiol.Scand. 78, 448 - 458 (197o).

19o. KAHN,K.:The natural course of experimental cerebral infarction in the gerbil. Neurology (Minneap.) 22, 51o - 516 (1972).

191. KALSBECK,J.E. and J.N.CUMINGS:Experimental edema in the rat and cat brain.J.Neuropathol. Exp. Neurol. 22, 237 - 247 (1963).

192. KAMIJYO,Y.,J.G.GARCIA and J.COOPER: Temporary regional cerebral ischemia in the cat. A model of hemorrhagic and subcortical infarction. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 36, 338 - 35o (1977).

193. KAPS,G.:Über elektrophoretische Untersuchungen an Hirngewebe, insbesondere aus der Umgebung von Tumoren - zugleich ein Beitrag zur Pathogenese von Hirnschwellung und Hirnödem. Arch. Psychiatr.Nervenkr.- Sonderdruck - 1 - 14, (1953).

194. KAWAKAMI,S. and K.A.HOSSMANN:Electrophysiological recovery after compression ischemia of the rat brain. J.Neurol. 217, 31 - 42 (1977).

195. KAWAMURA,J.,S.D.GERTZ,T.SUNAGA,M.L.RENNELS and E.NELSON:Scanning electron microscopic observations on the luminal surface of the rabbit common carotid artery subjected to ischemia by arterial occlusion.Stroke 5 , 765 - 774 (1974).

196. KETY,S.S.:Regional circulation of the brain under physiological conditions-possible relationship to selective vulnerability. In:Schade,J.P. and W.N.McMenemey;Selective vulnerability of the brain in hypoxaemia. 21 - 26 . Oxford, 1963.

197. KINOSHITA,Y.,H.KANESHIMA and K.NAKAI: Suppression of glycolysis in rat brain by pentobarbital.Jap.J. Pharmacol. 2o, 599 - 6oo (197o).

198. KISS,J.:Chemistry of heparin:A short review on recent chemical trends. Thromb.Haemost. 33, 2o - 25 (1974).

199. KISS,J.:Chemical structure of heparin. In:Kakker,V.V.and D.P.Thomas;Heparin: chemistry and clinical usage. 3 - 2o . Academic Press London, 1976.

2oo. KJÄLLQUIST,A.,B.K.SIESJÖ and N.ZWETNOW: Effects of increased intracranial pressure on cerebral blood flow and on cerebral venous po_2, pco_2, pH, lactate and pyruvate in dogs. Acta Physiol. Scand. 75, 267 - 275 (1969).

2o1: KJÄLLQUIST,A.,B.K.SIESJÖ and N.N.ZWETNOW: Effects of increased intracranial pressure on cerebral blood flow and on cerebrospinal fluid HCO_3,pH, lactate und pyruvate in dogs. Acta Physiol.Scand. 75, 345 - 352 (1969).

2o2. KLATZO,I.:Neuropathological aspects of brain edema.Presidential adress. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 26, 1 - 14 (1967).

2o3. KLATZO,I.,U.ITO,B.B.MRSULJA and M.SPATZ: The "Maturation"Phenomenon in cerebral ischemia. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 35 , 97 (1976).

2o4. KOGURE,K.,P.SCHEINBERG,M.FUJISHIMA,R.BUSTO and O.M.REINMUTH:Effect of hypoxia on cerebral autoregulation. Am.J. Physiol. 219, 1393 - 1396 (197o).

2o5. KOGURE,K.,R.BUSTO,P.SCHEINBERG and O.M.REINMUTH:Dynamics of cerebral metabolism during moderate hypercapnia. J. Neurochem. 24, 471 - 478 (1975).

2o6. KOVAC,W. und H.DENK:Der Hirnstamm der Maus. Topographie,Cytoarchitektonik und Cytologie. Springer Wien, New York, 1968.

2o7. KOWADA,M.,A.AMES,G.MAJNO and R.LEWIS-WRIGHT: Cerebral ischemia.I.An improved experimental method for study;cardiovascular effects and demonstration of an early vascular lesion in the rabbit. J.Neurosurg. 28, 15o - 157 (1968).

2o8. KRAMER,R.S.,A.P.SANDERS and A.M.SESAGE:The effect of profound hypothermia on preservation of cerebral ATP content durirg circulatory arrest.J.Thorac.Cardiovasc. Surg. 56, 699 - 7o9 (1968).

2o9. KREUTZBERG,G.W. und P.SCHUBERT:Aspekte der Zellbiologie und Zellpathologie des Neurons. Aesopus-Verlag.

21o. LANGFITT,T.W.:Cerebral circulation and metabolism. J. Neurosurg. 4o, 561 - 576 (1974).

211. LASCH,H.C.:Schock,Hämostase und Mikrozirkulation. Neue Aspekte der Trasylol-Therapie 3 . Schattauer Stuttgart, New York, 1969. 31 - 36.

212. LASSEN,N.A.:Autoregulation of cerebral blood flow.Circ. Res. 15, Supp. 1 2o1 - 2o4 (1964).

213. LASSEN,N.A.:The luxury-perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis localized within the brain.

214. LASSEN,N.A.:Brain extracellular pH:the main factor controlling cerebral blood flow. Scand. J.Clin. Lab. Invest. 22 , 247 - 251 (1968).

215. LAURENT,T.C.:Interaction between proteins and glycosaminoglycans.Fed. Proc. 36, 24 - 27 (1977).

216. LeQUESNE,L.P.:Relation between deep vein thrombosis and pulmonary embolism in surgical patients. N. Engl. J. Med. 291, 1292 - 1294 (1974).

217. LEUSEN,I.,E.LACROIX and G.DEMEESTER:Lactate and pyruvate in the brain of rats during changes in acid-base balance.

218. LEVINE,S. and E.J.WENK:Cyanid encephalopathy by intravenous route. J. Nerv. Ment. Dis. 129, 3o2 - 3o5 (1959).

219. LEVINE,S.:Anoxic-ischemic encephalopathy in rats. Am. J. Pathol. 36, 1 - 17 (196o).

22o. LEVINE,S. and M.KLEIN:Ischemic infarction and swelling in the rat brain. Arch.Pathol. Lab. Med. 69, 544 - 553 (196o).

221. LEVY,D.E.,J.L.BRIERLEY,D.G.SILVERMAN and F.PLUM:Brief hypoxia-ischemia initially damages cerebral neurons. Arch. Neurol.32, 45o - 456 (1975).

222. LEWIS,L.D.,U.PONTEN and B.K. SIESJÖ: Homeostatic regulation of brain energy metabolism in hypoxia. Acta Physiol. Scand. 88, 284 - 286 (1973).

223. LINDENBERG,R.:Patterns of CNS vulnerability in acute hypoxaemia,including anaesthesia accidents.
In:Schade,J.P. and W.N.McMenemey;Selective vulnerability of the brain in hypoxaemia. 189 - 2o9. Oxford, 1963.

224. LITTLE,J.R.:Microvascular alterations and edema in focal cerebral ischemia.
In:Pappius H.M. and W.Feindel;Dynamics of brain edema. 243 - 236. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 1976.

225. LJUNGGREN,B.,R.A.RATCHESON and B.K.SIESJÖ: Cerebral metabolic state following complete compression ischaemia. Brain Res. 73 , 291 - 3o7 (1974).

226. LONG,D.M.,J.F.HARTMANN and L.A.FRENCH:The ultrastructure of human cerebral edema. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 25, 373 - 395 (1966).

227. LOWRY,O.H.,J.PASSONNEAU,F.X.HASSELBERGER and D.W.SCHULZ:Effect of ischemia on known substrates and cofactors of the glycolytic pathway in brain. J. Biol. Chem. 239, 18 - 3o (1964).

228. LOWRY,O.H.and J.V.PASSONNEAU:The relationships between substrates and enzymes of glycolysis in brain. J. Biol. Chem. 239, 31 - 41 (1964).

229. LUSE,S.A. and B.HARRIS:Brain ultrastructure in hydration and dehydration. Arch. Neurol. 4, 139 - 152 (1961).

23o. MacLEAN,P.D.:Designated discussion:Comments on the selective vulnerability of the Hippocampus.
In:Schade,J.P. and W.N.McMenemey;Selective vulnerability of the brain in hypoxaemia. 177 - 181 . Oxford, 1963.

231. MacMILLAN,C. and B.K.SIESJÖ:Critical oxygen tension in the brain. Acta Physiol. Scand. 82, 412 - 414 (1971).

232. MacMILLAN,V. and B.K.SIESJÖ:Cerebral energy metabolism in hypoxaemia. Eur. Neurol. 6, 66 - 72 (1971 - 1972).

233. MacMILLAN,V. and B.K.SIESJÖ:Brain energy metabolism in hypoxaemia. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 3o, 127 - 136 (1972).

234. MacMILLAN,V. and B.K.SIESJÖ:The effect of phenobarbitone anaesthesia upon some organic phosphates glycolytic metabolites and citric acid cycle associated intermediates of the rat brain. J. Neurochem. 2o, 1669- 1681 (1973).

235. MacMILLAN,V.,L.G.SALFORD and B.K.SIESJÖ: Metabolic state and blood flow in rat cerebral cortex, cerebellum and brainstem in hypoxic hypoxia. Acta Physiol. Scand. 92, 1o3 - 113 (1974).

236. MAJNO,G.,A.AMES,J.CHIANG and R.L.WRIGHT: No-reflow after cerebral ischemia. Lancet 2, 569 - 57o (1967).

237. MALMLUND,H.:Cerebral blood flow and oxygen consumption in barbiturate poisoning. Acta Med. Scand. 184, 373 - 377 (1968).

238. MARSHALL,W.J.S.,J.L.F.JACKSON and T.W.LANGFITT: Brain swelling caused by trauma and arterial hypertension. Arch. Neurol. 21, 545 - 553 (1969).

239. MARX,P.:Die Gefäßerkrankungen von Hirn und Rückenmark. 18 - 208. Gustav Fischer Stuttgart New York, 1977.

24o. MATAKAS,F.,J.CERVOX-NAVORRO and H.SCHNEIDER: Experimental brain death. I.Morphology and fine structure of the brain. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 36, 497 - 5o8 (1973).

241. MATVEEVA,T.S.:The dynamics of morphologic changes in the sensomotor cortex of rats with acute hypoxia and its sequelae. Zh. Neuropathol. Psychiatr. 76. 53o - 538 (1976).

242. MATVEEVA,T.S. and T.V.VOROB'EVA:Reactions of neurons and neuroglia of the cerebral cortex at different times during a post-hypoxic state. Zh. Neuropathol. Psychiatr. 77, 98o - 987 (1977).

243. MAYMAN,C.I.,P.D.GATFIELD and B.BRECKENRIDGE: The glucose content of the brain in anaesthesia. J. Neurochem. 11, 483 - 487 (1964).

244. MAYNARD,E.A.,R.L.SCHULTZ and D.C.PEASE:Electron microscopy of the vascular bed of rat cerebral cortex. Am. J. Anat. 1oo, 4o9 - 433 (1957).

245. MAYOUX,R.,J.P.REBATTU,J.CARRE et G.LESNÉ: L'héparine dans le traitement de la surdité, des bourdonnements et des vertiges. Presse méd. 64, 28 (1956).

246. McDOWALL,D.G.:Biochemistry of hypoxia: current concepts . II.Biochemical derangements associated with hypoxia and their measurement.Br. J. Anaesth. 41, 251 - 256 (1969).

247. McGEE RUSSEL,S.M.,A.W.BROWN and J.B.BRIERLEY: A combined light and electron microscope study of early anoxic-ischaemic cell change in rat brain. Brain Res. 193 - 2oo (197o).

248. MCHEDLISHVILI,G.I.:Experimental model of controllable circulatory hypoxia (ischemia) of cerebral hemispheres. Neuropathol. Pol 11, 249 - 262 (1973).

249. MEYER,J.S.:Localized changes in properties of the blood and effects of anti-coagulant drugs in experimental cerebral infarction. N. Engl. J. Med. 258, 151 - 159 (1958).

25o. MEYER,J.S.,F.GOTOH,V.TAZAKI,K.HAMAGUCHI, S.ISHIKAWA,F.NOUAILHAT and L.SYMON:Regional cerebral blood flow and metabolism in vivo. Arch. Neurol. 7, 56o - 581 (1962).

251. MEYER,J.S.,A.KONDO,F.NAMURA,K.SAKAMOTO and T.TERAURA:Cerebral hemodynamics and metabolism following experimental head injury. J.Neurosurg. 32, 3o4 - 319 (197o).

252. MICHENFELDER,J.D. and R.A.THEYE:Hypothermia:Effect on canine brain and whole-body metabolism. Anaesthesiology 29, 11o7 - 1112 (1968).

253. MICHENFELDER,J.D.,R.A.Van DYKE and R.A.THEYE:The effect of anaesthetic agents and techniques on canine cerebral ATP and lactate levels. Anaesthesiology 33, 315 - 321 (197o).

254. MICHENFELDER,J.D. and R.A.THEYE:The effects of anaesthesia and hypothermia on canine cerebral ATP and lactate during anoxia produced by decapitation. Anaesthesology 33, 43o - 439 (197o).

255. MICHENFELDER,J.D. and T.M.SUNDT:Cerebral ATP and lactate levels in the squirrel monkey following occlusion of the middle cerebral artery. Stroke 2, 319 - 326 (1971).

256. MICHENFELDER,J.D. and R.A.THEYE:The influence of anaesthesia and ischemia on the cerebral energy state.
In:Whisnant,J.P. and B.A.Sandok;Cerebral vascular disease: 9 th conference.
243 - 25o . Grune&Stratton New York, 1971.

257. MICHENFELDER,J.D. and R.A.THEYE:Cerebral protection by thiopental during hypoxia. Anaesthesiology 39, 51o - 517 (1973).

258. MICHENFELDER,J.D.:The interdependency of cerebral functional and metabolic effects following massive doses of thiopental in the dog. Anaesthesiology 41, 231 - 236 (1974).

259. MILLER,J.R. and R.E.MYERS:Neurological effects of systemic circulatory arrest in the monkey. Neurology (Minneap.).2o, 715 - 724 (197o).

26o. MOOSSY,M.D.:Formal discussion:Cerebral ischemia:The early changes and correlation of these with know metabolic and dynamic abnormalities.
In:Whisnant,J.P. and B.A.Sandok;Cerebral vascular disease: 9 th conference.
323 - 328. Grune&Stratton New York, 1971.

261. MRSULYA,B.B.,B.J.MRSULJA,U.ITO,J.T.WALKER, M.SPATZ and I.KLATZO:Experimental cerebral ischemia in mongolian gerbils.II.Changes in carbohydrates. Acta Neuropathol. (Berl.). 33, 91 - 1o3 (1975).

262. MÜLLER,U.,W.ISSELHARD,D.H.HINZEN und F.GEPPERT:Regionaler Energiestoffwechsel im Kaninchengehirn während kompletter Ischämie in Normothermie. Pfluegers Arch. ges. Physiol. 32o, 168 - 18o (197o).

263. NEELY,W.A. and J.R.YOUMANS:Anoxia of canine brain without damage. Jama 183, 1o85 - 1o87 (1963).

264. NELSON,E.,T.SUNAGA and T.SHIMAMOTO:Formal discussion:observations on the microvasculature in focal cerebral ischemia and infarction. In:McDowel,F.H. and R.W.Brennan;Cerebral vascular disease: 8 th conference. 89 - 97. Grune&Stratton New York, London, 1973.

265. NEMOTO,E.M.,J.T.HOFF and J.W.SEVERINGHAUS: Lactate uptake and metabolism by brain during hyperlactatemia and hypoglycemia. Stroke 5, 48 - 53 (1974).

266. NEOMOTO,E.M., J.V.SNYDER,R.G.CARROLL and H.MORITA:Global ischemia in dogs:Cerebrovascular CO_2 reactivity and autoregulation. Stroke 6, 425 - 431 (1975).

267. NEMOTO,E.M.:Postischemic amelioration of brain damage.
In:Zülch,K.J.,W.Kaufmann, K.A.Hossmann and V.Hossmann;Brain and heart infarct. 73 - 8o. Springer Berlin, 1977.

268. NEUBUERGER,K.:Lesions of the human brain following circulatory arrest. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 13, 144 - 16o (1954).

269. NICHOLSON,A.N.,S.A.FREELAND and J.B.BRIERLEY: A behavioral and neuropathological study of the sequelae of profound hypoxia. Brain Res. 22, 327 - 345 (197o).

27o. NICHOLSON,A.N.:Neurological and behavioural studies on the sequelae of profound hypoxia. In:Brierley,J.B. and B.S.Meldrum;Brain hypoxia. Clinics in developmental medicine. Spastics Internat. Med. Publ. 49, 5o, 152 - 161 . Heinemann London, 1971.

271. NIESSING,K.:Über den histologischen Aufbau der Bluthirnschranke. J. Neurol. 168, 485 - 498 (1952).

272. NILGES,R.G.:The arteries of the mammalian cornu Ammonis.J. Comp. Neurol. 8o , 177 - 19o (1944).

273. NILSSON,B.,K.NORBERG and B.K.SIESJÖ:Biochemical events in cerebral ischemia. Br.J. Anaesth. 47, 751 - 76o (1975).

274. NILSSON,L.,B.K.SIESJÖ:The effect of anaesthetics on the tissue lactate, pyruvate,phosphocreatine, ATP and AMP concentrations, and on intracellular pH in the rat brain. Acta Physiol. Scand. 8o, 142 - 144 (197o).

275. NILSSON,L. and B.K.SIESJÖ:The effect of anaesthetics upon labile phosphates and upon extra- and intracellular lactate,pyruvate and bicarbonate concentrations in the rat brain. Acta Physiol. Scand. 8o, 235 - 248 (197o).

276. NILSSON,L.:The influence of barbiturate anaesthesia upon the energy state and upon acid-base parameters of the brain in arterial hypotension and in asphyxia. Acta Neurol. Scand. 47, 233 - 253 (1971).

277. NILSSON,L. and B.K.SIESJÖ:Anaesthetics and cerebral metabolism in brain hypoxia. In:Brierley,J.B. and B.S.Meldrum;Brain hypoxia.Clinics in developmental medicine. Spastics Internat. Med. Publ. 49,5o, 94 - 1o3. Heinemann London, 1971.

278. NILSSON,L. and B.K.SIESJÖ:Influence of anaesthetics on the balance between production and utilization of energy in the brain. J. Neurochem. 23, 29 - 36 (1974.

279. NILSSON,L. and B.K.SIESJÖ:The effect of phenobarbitone anaesthesia on blood flow and oxygen consumption in the rat brain. Acta Anaesthesiol. Scand. 57, 18 - 24 (1975).

28o. NORBERG,K. and B.K.SIESJÖ:Metabolism of oxygen,glucose, lactate and pyruvate in the rat brain, in situ. J. Neurochem. 22, 1127 - 1129 (1974).

281. NORBERG,K. and B.K.SIESJÖ:Cerebral metabolism in hypoxic hypoxia.I.Pattern of activation of gylcolysis:a reevaluation.Brain Res. 86, 31 - 44 (1975).

282. NORBERG,K. and B.K.SIESJÖ:Cerebral metabolism in hypoxic hypoxia. II.Citric acid cycle intermediates and associated amino acids. Brain Res. 86, 45 - 54 (1975).

283. NORDSTRÖM,C.H. and S.REHNCRONA:Restitution of cerebral energy state after complete and incomplete ischemia of 3o min duration. Acta Physiol. Scand. 97, 27o - 272 (1976).

284. NORRIS,J.W.,CP.HODGE and H.M.PAPIUS:Water and electrolyte content of ischemic cerebral tissues . J. Neuropathol. Exp. Neurol. 3o, 14o (1971).

285. O'BRIEN,M.D. and A.G.WALTZ:Ischemic cerebral edema; distribution of water in brains of cats. Arch. Neurol. 3o, 456 - 46o (1974).

286. O'BRIEN,M.D.,M.M.JORDAN and A.G.WALTZ:Ischemic cerebral edema and the blood-brain barrier. Arch. Neurol. 3o, 461 - 465 (1974).

287. OLIVECRONA,T.,G.BENGTSSON,S.E.MARKLUND, U.LINDAHL and M.HÖÖK:Heparin-lipoprotein lipase interactions. Fed. Proc. 36, 6o - 65 (1977).

288. OLSSON,Y.,and K.-A.HOSSMANN:The effect of intravascular saline perfusion on the sequelae of transient cerebral ischemia: Light and electron microscope observations. Acta Neuropathol. (Berl.) 17, 68 - 79 (1971).

289. OLSSON,Y.,R.M.CROWELL and I. KLATZO:The blood-brain barrier to protein tracers in focal cerebral ischemia and infarction caused by occlusion of the middle cerebral artery. Acta Neuropathol. (Berl.) 18, 89 - 112 (1971).

29o. OLSSON,Y.,K.A.HOSSMANN and M.D.BETHESDA: Vulnerability of the blood brain barrier (BBB) ro proteins after cerebral ischemia. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 3o, 125 (1971).

291. OMMAYA,A.K.,S.D.ROCKOFF and M. BALDWIN: Experimental concussion, a first report. J. Neurosurg. 21, 249 - 265 (1964).

292. OPITZ,E. und U.K.LORENZEN:Vergleich der Wirkungsgeschwindigkeit von reiner Anoxie und totaler Ischämie auf das Kaninchengehirn. Pfluegers Arch. 253, 412 - 434 (1951).

293. OPITZ,E.:Der Stoffwechsel des Gehirns und seine Veränderungen bei Kreislaufstillstand. Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 19, 26 - 44 (1953).

294. PARVING,H.H. and K.OHLSSON:Brain capillary permeability to proteins during acuta exposure to hypoxia and to carbon monoxide. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 3o, 257 - 26o (1972).

295. PAYAN,H.,S.LEVINE and R.STREBEL:Effects of cerebral ischemia in various strains of rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 12o, 2o8 - 2o9 (1965).

296. PETERS,PALAY and WEBSTER:The fine structure of the nervous system. The neurons and supporting cells. Saunders, 1976 246 - 3o5.

297. PICHLMAYR,I.,D.EICHENLAUB,E.KEIL-KURI und J.KLEMM:Veränderungen der Hirnrindendurchblutung unter Thiopental,Halothan und Fentanyl-Droperidol. Anaesthesist 19, 2o2 - 2o4 (197o).

298. PICHOTKA,J.:Tierexperimentelle Untersuchungen zur Auswertung und Anwendung von Antikoagulantien. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 222, 159 - 16o (1954).

299. PIERCE,E.C.,C.J.LAMBERTSEN,S.DEUTCH,P.E.CHASE, H.W.LINDE,R.D.DRIPPS ans H.L.PRICE:Cerebral circulation and metabolism during thiopental anaesthesia and hyperventilation in man. J. Clin. Invest. 41, 1664 - 1671 (1962).

3oo. PLUM,F.,J.B. POSNER and E.D.Jr.ALVORD:Edema and necrosis in experimental cerebral infarction. Arch. Neurol. 9, 563 - 57o (1963).

3o1. PLUM,F.:The energy metabolism of the brain and cerebrovascular disease.
In:Whisnant,J.P. and B.A.SANDOK;Cerebral vascular disease: 9 th conference. 223 - 23o. Grune&Stratton New York, 1971.

3o2. PLUM,F.:Formal Discussion:Energy metabolism in the brain in ischemia.
In:McDowel,F.H. and R.W.Brennan;Cerebral vascular disease: 8 th conference. 112 - 117 Grune&Stratton New York, London, 1973.

3o3. PONTE,J. and M.J.PURVES:The role of the carotid body chemoreceptors and carotid sinus baroreceptors in the control of cerebral blood vessels. J.Physiol. (Lond.) 237, 315 - 34o (1974).

3o4. PONTÉN,U.,R.A.RATCHESON,L.G.SALFORD and B.K.SIESJÖ:Optimal freezing conditions for cerebral metabolites in rats. J.Neurochem. 21, 1127 - 1138 (1973).

3o5. PRATESI,F.,P.SPINELLI,L.CARAMELLI,M.TESI and R.P.DABIZZI:Ultrastructure of the cerebral capillaries in experimental ischemia and pharmacological action on it. Bibl. Anat. 1o, 174 - 183 (1969).

3o6. PRONASZKO-KUROZYINSKA,A.,M.J.MOSSAKOWSKI, M.OSTENDA and J.KORTHALS:Changes in the glycogen content of the brain during experimental ischemia. Pol.Med. J. 11, 991 - 1oo3 (1972).

3o7. QUADBECK,G. und H.HELMCHEN:Die Blut-Hirnschranke.Dtsch. Med. Wochenschrf. 34, 1377 - 1382 (1957).

3o8. RAPELA,C.E. and H.D.GREEN:Autoregulation of canine cerebral blood flow. Circ. Res. 15, Suppl. I. 2o5 (1964).

3o9. RAPELA,C.E.,H.D.GREEN and A.B.DENSION:Baroreceptor reflexes and autregulation of cerebral blood flow in the dog. Circ. Res. 21, 559 - 568 (1967).

31o. RAPOPORT,St.I.:Blood-brain barrier in physiology and medicine. 1 - 178. Raven Press New York, 1976 .

311. RAPOPORT,S.I.,K.MATTHEWS and H.K.THOMPSON: Absence of brain edema after reversible osmotic opening of the blood-brain barrier. In:Pappius,H.M. and W.Feindel;Dynamics of brain edema. 18 - 22. Springer Berlin,Heidelberg, New York, 1976.

312. READ,R.C.,LILLEHEJ and R.L.VARCO:Cardiac resuscitation and neurologic tolerance to anoxia. Circ. Res. 4, 45 - 48 (1956).

313. REGLI,F.,T.YAMAGUCHI and A.G.WALTZ:Effects of inhalation of oxygen on blood flow and microvasculature of ischemic and nonischemic cerebral cortex. Stroke 1, 314 - 319 (197o).

314. REGLI,F.,T.YAMAGUCHI and A.G.WALTZ:Cerebral circulation:Effects of vasodilating drugs on blood flow and the microvasculature of ischemic and nonischemic cerebral cortex. Arch. Neurol. 24, 467 - 474 (1971).

315. REICHELT,K.L.:The chemical basis for the intolerance of the brain to anoxia. Acta Anaesthesiol. Scand. (Suppl.) 29, 35 - 46 (1968).

316. REIVICH,M.:Regional cerebral blood flow in physiologic and pathophysiologic states. In:Meyer,J.S. and J.P.Schade;Progress in brain research 35, 191 - 228. Elsevier Amsterdam, 1972.

317. REULEN,H.J.,F.MEDZIHRADSKY,R.ENZENBACH , F.MARGUTH and W.BRENDEL:Electrolytes, fluids and energy metabolism in cerebral edema in man. Arch. Neurol. 21, 517 - 525 (1969).

318. REULEN,H.J.:Vasogenic brain edema:new aspects in its formation, resolution and therapy. Br. J. Anaesth. 48, 741 - 752 (1976).

319. ROGGENDORF,W.,J.CERVÔS-NAVARRO and F.MATAKAS: The ultrastructural criteria of intracerebral arterioles. In:Cervôs-Navarro,J.,F.Matakas,E.Betz and R.Wüllenweber;The cerebral vessel wall. 23 - 31. Raven Press New York, 1976.

320. ROSENBERG,R.D.:Actions and interactions of antithrombin and heparin. N. Engl. J.Med. 292, 146 - 151 (1975).

321: ROSENBERG,R.D.:The coagulation-fibrinolytic mechanism and the action of heparin. In:Bradshaw,R.A. and S.Wessler;Heparin. Structure, function, and clinical implications.International symposium on heparin, St. Louis,1974,Advances in experimental medicine and biology. 52, 217 - 263. Plenum Press New York, London, 1975.

322. ROSENBERG,R.D.:Biologic actions of heparin. Semin.Hematol. 14, 427 - 44o (1977).

323. ROSENBLUM,W.I.:Cerebral microcirculation: A review emphasizing the interrelationships of local blood flow and neuronal function. Angiology 16, 485 - 5o7 (1965).

324. ROTTER,W.:Über die postischämische Insuffizienz überlebender Zellen und Organe,ihre Erholungszeit und die Wiederbelebungszeit nach Kreislaufunterbrechung. Thoraxchir. Vask. Chir. 6, 1o7 - 124 (1958).

325. 28.Rundgespräch zum Thema Pathophysiologie der Mehrfachverletzungen. Langenbecks Arch. Chir. 337, 2o7 - 211 (1974).

326. SAFAR,P.,S.W.STEZOSKI and E.M.NEMOTO: Amelioration of brain damage after 12 minutes cardiac arrest in dogs. Arch.Neurol. 33. 91- 95 (1976).

327. SALFORD,L.G.,F.PLUM and B.K.SIESJÖ:Graded hypoxia-oligemia in rat brain.I:Biochemical alterations and their implications.

328. SALFORD,L.G.,F.PLUM and J.B.BRIERLEY:Graded hypoxia-oligemia in rat brain.II.Neuropathological alterations and their implications. Arch.Neurol. 29, 234 - 238 (1973).

329. SALFORD,L.G. and B.K.SIESJÖ:The influence of artery occlusion upon regional blood-flow and metabolism in the rat brain.Acta Physiol. Scand. 92, 13o- 141 (1974).

33o. SATO,K.,M.YAMAGUCHI and S.MULLAN:Brain edema: A study of biochemical and structural alterstions.Arch.Neurol. 21, 413 - 424 (1966).

331. SENGUPTA,D.A.M.HARPER,V.D.DESMUKH,J.O.ROWAN and W.B.JENNET:Effect of carotid ligation on the CO_2 response in the baboon.Panminerva Med. 13, 188 - 189 (1971).

332. SEVERINGHAUS,J.W. and N.LASSEN:Step hypocapnia to separate arterial from tissue pCO_2 in the regulation of cerebral blood flow. Circ. Res. 2o, 272 - 278 (1967).

333. SHALIT,M.N.,S.SHIMOJYO and O.M.REINMUTH: Carbon dioxide and cerebral circulatory control.I.The extravascular effect. Arch.Neurol. 17, 298 - 3o3 (1967).

334. SHALIT,M.N.,O.M.REINMUTH,S.SHIMOJYO and P.SCHEINBERG:Carbon dioxide and cerebral circulatory control.II.The intravascular effect. Arch. Neurol. 17, 337 - 341 (1967).

335. SHARNOFF,J.G.,H.H.KASS and B.A.MISTICA: A plan of heparinization of the surgical patient to prevent postoperative embolism. Surg. Gynecol. Obstet. 115, 75 - 79 (1962).

336. SHIMOJYO,S.,P.SCHEINBERG,K.KOGURE and O.M.REINMUTH:The effects of graded hypoxia upon transient cerebral blood flow and oxygen consumption. Neurology (Minneap.)18, 127 - 133 (1968).

337. SIDMAN,R.L.,J.B.ANGEVIN and E.T.PIERCE: Atlas of the mouse brain and spinal cord. 44. Harvard University Press Cambridge Massachusets, 1971.

338. SIESJÖ,B.K.,A.E.KAASIK,L.NILSSON and U.PONTEN: Biochemical basis of tissue acidosis. In:Ingvar,D.H.,N.A.Lassen,B.K.Siesjö and E.Skinøj;CBF&CSF: IIIrd international symposium on cerebral blood flow and cerebro-spinal-fluid. III:A. Lund Copenhagen, 1968. Scand. J. of Clin.&Lab. Invest. Suppl. 1o2, 22, 1o41-1o54 (1968).

339. SIESJÖ,B.K.,A.KJÄLLQUIST and N.N.ZWETNOW: The CSF lactate/pyruvate ratio in cerebral hypoxia. Life Sci. 7, 45 - 52 (1968).

34o. SIESJÖ,B.K. and N.N.ZWETNOW:The effect of hypovolemic hypotension on extra- and intracellular acid-base parameters and energy metabolites in the rat brain. Acta Physiol. Scand. 79, 114 - 124 (197o).

341. SIESJÖ,B.K. and L.NILSSON:The influence of arterial hypoxaemia upon labile phosphates and upon extracellular and intracellular lactate and pyruvate concentration in the rat brain. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 27, 83 - 96 (1971).

342. SIESJÖ,B.K.,L.NILSSON, M.ROKEACH and N.N.ZWETNOW:Energy metabolism of the brain at reduced cerebral perfusion pressures and in arterial hypoxaemia.
In:Brierley,J.B. and B.S.Meldrum;Brain hypoxia.Clinics in developmental medicine. Spastics Internat. Med. Publ. 49,5o, 79 - 93. Heinemann London, 1971.

343. SIESJÖ,B.K.:Metabolism and flow in the hypoxic brain. Eur. Neurol. 6. 43 - 48 (1971 - 1972).

344. SIESJÖ,B.K.and B.LJUNGGREN:Cerebral energy reserves after prolonged hypoxia and ischemia. Arch. Neurol. 29, 4oo - 4o7 (1973).

345. SIESJÖ,B.K.,B.EKLÖF and V.MacMILLAN:Formal Discussion:Energy metabolism in the brain in ischemia.
In:McDowel,F.H. and R.W.Brennan;Cerebral vascular disease: 8 th conference. 99 - 111. Grune&Stratton New York, London, 1973.

346. SIESJÖ,B.K. and F.PLUM:Pathophysiology of anocix brain damage.
In:Gaull,G.E.;Biology of cerebral dysfunction. 319 - 372. Plenum Press London, 1973.

347. SIESJÖ,B.K.,C.H.NORDSTRÖM and S.REHNCRONA: Metabolic aspects of cerebral hypoxia-ischemia.
In:Reivich,M.,R.Coburn,S.Lahiri and C.Chance; Tissue hypoxia and ischemia. 261 - 274. Plenum Press New York, London,1977.

348. SKINHØJ,E.:Regulation of cerebral blood flow as s single function of the interstitial pH in the brain. Acta Neurol. Scand. 42, 6o4 - 6o7 (1966).

349. SKINHØJ,E. and O.B.PAULSON:Carbon dioxide and cerebral circulatory control. Arch. Neurol. 2o, 249 - 252 (1969).

35o. SMITH,A.L., J.T.HOFF, S.L.NIELSEN and C.P.LARSSON:Barbiturate protection in acute focal cerebral ischemia. Stroke 5, 1 - 7 (1974).

351. SNYDER,J.V.,E.M.NEMOTO,R.G.CARROL and P.SAFAR: Global ischemia in dogs:Intracranial pressures, brain blood flow and metabolism. Stroke 6, 21 - 27 (1975).

352. SOBOTKA,P.,A.JIRASEK and E.GEBERT:Morphological consequences of prolonged complete brain ischemia. Brain Res. 79 , 111 - 118 (1974).

353. SPATZ,M.,T.FUJIMOTO and G.K.GO:Transport studies in ischemic cerebral edema. In:Pappius,H.M. and W.Feindel;Dynamics of brain edema. 181 - 186. Springer Berlin,Heidelberg, New York, 1976.

354. SPECTOR,R.G.:Water content of the brain in anoxic-ischemic encephalopathy in adult rats. Br. J. Exp. Pathol. 42, 623 - 63o (1961).

355. SPECTOR,R.G.:Selective changes in dehydrogenase enzymes and pyridine nucleotides in rat brain in anoxic-ischemic encephalopathy. Br. J. Exp. Pathol. 44, 312 - 316 (1963).

356. SPECTOR,R.G.:Content of lactic and adenosine mono-,di-, and tri-phosphates in anoxic-ischemic rat brain. J. Pathol. 9o, 533 - 541 (1965).

357. SPIELMEYER,W.:Zur Pathologenese örtlich elektiver Gehirnveränderungen. Arch.Psychiatr. Nervenk. 99, 756 - 776 (1925).

358. SUNDT,T.M.,Jr. and A.G.WALTZ:Hemodilution and anticoagulation. Effects on the microvasculature and microcirculation of the cerebral cortex after arterial occlusion. Neurology (Minneap.) 17, 23o - 238 (1967).

359. SCHMAHL,F.W.,E.BETZ,E.DETTINGER und H.J.HOHORST:Energiestoffwechsel der Großhirnrinde und Elektroencephalogramm bei Sauerstoffmangel. Pfluegers Arch. ges. Physiol. 292, 46 - 59 (1966).

36o. SCHMIDT,H.W.:Tierexperimentelle Untersuchungen zur Gefäßwirksamkeit der verschiedenen Antikoagulantien. Z.Kardiol. 47, 782 - 791 (1958).

361. SCHNEIDER,M.:Circulation, blood flow, oxygen diffusion and metabolism part I. In:Schade,J.P. and W.N.McMenemey;Selective vulnverability of the brain in hypoxaemia. 7 - 2o. Oxford, 1963.

362. SCHOLZ,W.:Selective neuronal necrosis and its topistic patterns in hypoxemia and oligemia. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 12, 249 - 261 (1953).

363. SCHRÖDER,J.M. und W.WECHSLER:Ödem und Nekrose in der grauen und weißen Substanz beim experimentellen Hirntrauma (licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen) Acta Neuropathol. (Berl.) 5, 82 - 111 (1965).

364. SCHUTTA,H.S.,N.F.KASSELL and T.W.LANGFITT: Brain swelling produced by injury and aggravated by arterial hypertension.A light and electron-microscopic study. Brain 91, 281 - 294 (1968).

365. SCHUTZ,H.,E.R.SILVERSTEIN,M.VAPALAHTI, D.A.BRUCE,L.MELA and T.W.LANGFITT:Brain mitchondrial function after ischemia and hypoxia. Arch. Neurol. 29, 4o8 - 416 (1973).

366. SCHUTZ,H.P.R.SILVERSTEIN,M.VAPALAHTI, D.A.BRUCE,L.MELA and T.W.LANGFITT: Brain mitchondrial function after ischemia and hypoxia. Arch. Neurol. 29, 417 - 419 (1973).

367. STASTNY,F.,E.ANTOSOVA,J.KOSTIR and L.JILEK: effect of stagnant hypoxia on ATP, Na^+ - K^+ - ATP-ase, and electrolyte content in the developing rat brain. Brain Res. 33, 597 - 6oo (1971).

368. STONER,H.B. and H.N.GREEN:Bodily reactions to trauma. The influence of ischemia on the clotting factor of muscle. Br. J. Exp. Pathol. 28, 127 - 141 (1947).

369. STORTI,E.,F.VACCARI und G.SCARDOVI:Die vasomotorische Wirkung von Heparin bei normalen und bei an Raynaud'scher Krankheit leidenden Patienten. Experientia 1o, 225 - 227 (1954).

37o. STRANG,R.H.C. and H.S.BACHELARD:Rates of cerebral glucose utilization in rats anaesthetized with phenobarbitone. J. Neurochem. 2o, 987 - 996 (1973).

371. STREICHER,E.:The thiocyanate space of rat brain in experimental cerebral edema. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 21, 437 - 441 (1962).

372. STRUCK,G. und M.KÜHN:Vergleichende licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen an der normalen und ödematös veränderten Hirnrinde des Menschen. Arch. Psychiatr. Nervenkr. 2o4, 2o9 - 221 (1963).

373. STULLKEN,E.H.,Jr. and M.D.SOKOLL:The effects of heparin on recovery from ischemic brain injuries in cats. Anaesth. Analg.(Cleve) 55, 683 - 687 (1976).

374. THONNARD,E.:Heparin found useful in migraine attacks. Eye Ear Nose Throat Mon. 53, 2o4 - 2o5 (1974).

375. THORN,W.,G.PFLEIDERER und R.H.FROWEIN: Stoffwechselvorgänge im Gehirn bei akuter Anoxie, akuter Ischämie und in der Erholung. Pfluegers Arch. ges. Physiol. 261, 334 - 36o (1955).

376. THORN,W.,H.SCHOLL,G.PFLEIDERER und B.MUELDENER: Stoffwechselvorgänge im Gehirn bei normaler und herabgesetzter Körpertemperatur unter ischämischer und anoxischer Belastung. J. Neurochem. 2, 15o - 165 (1958).

377. VALOIS,J.C.,De., and J.P.C.PEPERKAMP:The effects of prolonged anaesthesia on the cerebral blood flow in the rabbit. In:Meyer,J.S. and J.P.Schade;Progress in brain research. 35, 349 - 363. Elsevier Amsterdam, 1972.

378. VOGEL,W.:Die Bedeutung der disseminierten intravasalen Gerinnung in der terminalen Lungenstrombahn für die postoperative und posttraumatische respiratorische Insuffizienz. Chirurg 45, 115 - 12o (1974).

379. WADE,J.G.,C.AMTORP and S.C.SORENSEN: No-flow state following cerebral ischemia. Arch. Neurol. 32, 381 - 384 (1975).

38o. WALSH,P.N.:Platelets ,heparin, and blood coagulation. In:Kakker,V.V.and D.P.Thomas;Heparin: chemistry and clinical usage. 125 - 143. Academic Press London, 1976.

381. WALTZ,A.G. and T.M.SUNDT:Microvasculature and microcirculation of the cerebral cortex after arterial occlusion. Brain 9o, 681 - 696 (1967).

382. WALTZ,A.G.:Effect of blood pressure on blood flow in ischemic and nonischemic cerebral cortex. The phenomena of autoregulation and luxury perfusion. Neurology (Minneap.) 18, 613 - 621 (1968).

383. WALTZ,A.G.:Effect of $paco_2$ on blood flow and microvasculature of ischemic and nonischemic cerebral cortex. Stroke 1, 27 - 37 (197o).

384. WALTZ,A.G.:Disorders of the cerebral circulation.
In:Gaull,G.E.;Biology of cerebral dysfunction. 75 - 113. Plenum Press London, 1973.

385. WEBSTER,H. and A.AMES:Reversible and irreversible changes in the fine structure of nervous tissue during oxygen and glucose deprivation.J.Cell Biol. 26, 885 - 9o9 (1965).

386. WELLS,B.A.,A.S.KEATS and D.A.COLLEY: Increased tolerance to cerebral ischemia produced by general anaesthesia during temporary carotid occlusion. Surgery 54, 216 - 223 (1963).

387. WEXLER,B.C. and J.SAROFF:Metabolic changes in response to acute cerebral ischemia following unilateral carotid artery ligation in arteriosclerotic versus nonarteriosclerotic rats. Stroke 1, 38 - 51 (197o).

388. WEXLER,B.C.:Metabolic change in response to acuta cerebral ischemia following bilateral carotid artery ligation in arteriosclerotic versus nonarteriosclerotic rats. Stroke 1, 112 - 121 (197o).

389. WEXLER,B.C.:Pathophysiological response to acute cerebral ischemia in the gerbil. Stroke 3, 71 - 78 (1972).

39o. WHITE,R.J.,M.S.ALBIN,E.DAVIDSON and D.YASHON:Production of lactate and pyruvate by the brain:Accumulation of lactate and pyruvate in the recycling circulation of the isolated brain. Surgery 64, 6o - 67 (1968).

391. WILHJELM,B.J. and I.ARNFRED:Protective action of some anaesthetics against anoxia. Acta Pharmacol. Toxicol.(Kbh.) 22, 93 - 98 (1965).

392. WOLFE,K.B.:Effect of hypothermia on cerebral damage resulting from cardiacarrest. Am. J. Cardiol. 6, 8o9 - 812 (196o).

393. WRIGTH,R.L. and A.AMES:Measurement of maximal permissible cerebral ischemia and a study of its pharmacologic prolongation. J. Neurosurg. 21, 567 - 574 (1964).

394. WRIGHT,R.L.:Experimental cerebral ischemia. Angiology 16, 397 - 4o4 (1965).

395. YAMAGUCHI,T.,F.REGLI and A.G.WALTZ:Effect of $paco_2$ on hyperemia and ischemia in experimental cerebral infarction. Stroke 2, 139 - 147 (1971).

396. YAMAGUCHI,T.,F.REGLI and A.C.WALTZ:Effects of hyperventilation with and without carbon dioxyde on experimental cerebral ischemia and infarction:Studies of regional cerebral blood flow and histopathology after occlusion of a middle cerebral artery in cats. Brain 95, 123 - 132 (1972).

397. YAMAGUCHI,M.,S.SHIRAKATA,S.YAMASAKI and S.MATSUMOTO:Ischemic brain edema and compression brain edema:water content, blood-brain barrier and circulation. Stroke 7, 77 - 83 (1976).

398. YATSU,F.M.,I.DIAMOND,C.GRAZIANO and P.LINDQUIST:Experimental brain ischemia:protection from irreversible damage with a rapidly acting barbiturate. Stroke 3, 726 - 732 (1972).

399. YIN,E.T.,L.EISENKRAMER and J.BUTLER:Heparin interaction with activated factor X and its inhibtior.
In:Bradshaw,R.A. and S.Wessler; Heparin. Structure, function, and clinical implications. International symposium on heparin St.Louis, 1974. Advances in experimental medicine and biology. 52, 239 - 242. Plenum Press New York, London, 1975.

4oo. YIN,T.E.:Heparin,heparinoids and blood coagulation.
In:Kakker,V.V. and D.P.Thomas;Heparin: chemistry and clinical usage. 121 - 124. Academic Press London, 1976.

4o1. YU,M.C.,L.BAKAY and J.C.LEE:Ultrastructure of the central nervous system after prolonged hypoxia.I.Neuronal alterations. Acta Neuropathol. (Berl.) 22, 222 - 234 (1972).

4o2. ZAREN,H.A., J.D.WEINSTEIN and T.W.LANGFITT: Experimental ischemic brain swelling. J. Neurosurg. 32 , 227 - 235 (187o).

4o3. ZELMAN,J.B.:Pathomorphology of the rabbit brain following circulatory hypoxia. Neuropathol. Pol. 12, 583 - 591 (1974).

4o4. ZEMAN,W. and J.R.MAITLAND INNES:Craigie's neuroanatomy of the rat. 183 - 2o3. Academic Press New York, London, 1963.

4o5. ZIMMERMANN,V. and K.A.HOSSMANN:Resuscitation of the monkey brain after one hours's complete ischemia.II.Brain water and electrolytes. Brain Res. 85, 1 - 11 (1975).

4o6. ZUCKER,M.B.:Heparin and platelet function. Fed. Proc. 36, 47 - 49 (1977).

4o7. ZWETNOW,N.N.:Effects of increased cerebrospinal fluid pressure on the blood flow and on the energy metabolism of the brain:An experimental study.Acta Physiol. Scand. (Suppl) 339, 1 - 31 (1969).

7. Tabellen (Anhang)

HYPOXIE-/ISCHÄMIEMODELLE VERSCHIEDENER AUTOREN UND IHRE MORPHOLOGISCHEN ERGEBNISSE

Vergleichsübersicht

Jahr	Autor	Anzahl	Versuchstier	Hypoxie-/Ischämie-Modell	Beatmung	Hypoxie-/Ischämie-Dauer	Reperfusion (Zeitangaben)	Ergebnisse: Gefäßwandveränderungen / Endstrombahn	Ergebnisse: Auftreten erster Schäden nach	Ergebnisse: Lokalisation/selektive Vulnerabilität	Stadium der Nervenzellschäden: Mikrovakuolisation	Stadium der Nervenzellschäden: ischämische Zellveränderungen	Stadium der Nervenzellschäden: ischämische Zellveränderungen mit Inkrustationen	Stadium der Nervenzellschäden: finale Zellveränderungen
1946	Grenell (137)	keine Angaben	Hunde	Ischämie: Blutdruckmanschette	+	2- 10 '	für 7 Tage- 11 Monate	Nach 2' Endothelschwellung, perivaskuläres Ödem	2 '	Großhirnrinde Ammonshorn Hirnstamm Kleinhirnrinde	nach 2' Ischämie	nach 2 ' Ischämie	keine Angaben	keine Angaben
1960	Hager (141)	keine Angaben	Hamster	Hypoxie: Niederdruckkammer (≙ 5- 6000 m)	nicht durchgef.	keine Angaben	nicht durchgeführt	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben
1960	Levine (219)	keine Angaben	Ratten	Hypoxie + Ischämie: Stickstoffbeatmung + einseitiges Karotistourniquet	nicht durchgef.	10-40 '	ohne Zeitangaben durchgeführt	keine Angaben	10 '	Hippocampus	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben
1963	Hager (142)	keine Angaben	Hamster	Hypoxie: Stickstoffbeatmung (12 x 1' reiner Stickstoff)	+	keine Angaben	ohne Zeitangaben durchgeführt	perivaskuläre Astrozytenschwellung	1'	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben
1964	Coimbra (64)	64	Hunde	regionale Ischämie: Lig. d. A. cerebri media	nicht durchgef.	3 h - 24 Tage	keine Angaben	keine Angaben	3 h	keine Angaben	keine Angaben	nach 3 h Reperfusion	nach 6- 24h Reperfusion	keine Angaben
1964	Hills (155)	22	Ratten	Hypoxie + Ischämie: Stickstoffbeatmung + einseitiges Karotistourniquet	+	10- 40'	ohne Zeitangaben durchgeführt	nach 3- 8 h Reperfusion	keine Angaben	keine Angaben	nach 2 h Reperfusion	nach 3 h Reperfusion	keine Angaben	nach 24 h Reperfusion
1966	Bierley (32)	14	Affen	Hypoxie: Hypotension	+	5- 60 '	ohne Zeitangaben durchgeführt	"sludge "	keine Angaben	Grenzzonen der Arterien	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	+
1966	Brown (43)	53	Ratten	Hypoxie + Ischämie: Stickstoffbeatmung + einseitiges Karotistourniquet	+	40 '	für 0- 24 h	perivaskuläre Astrozytenschwellung	keine Angaben	Neocortex Sommerscher Sektor	nach 40 ' Reperfusion	nach 0,5 - 3 h Reperfusion	keine Angaben	keine Angaben
1968	Bakay (13)	15	Katzen	Hypoxie: Stickstoffbeatmung	nicht durchgef.	3-5 h 2- 4,5 h	nicht durchgeführt	nicht festgestellt	2 h	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben
1968	Bierley (33)	15	Affen	Hypoxie: Hypotension	+	5- 60 '	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	Grenzzonen Hippocampus	nach 4 h Reperfusion	nach 4 h Reperfusion	nach 23 h Reperfusion	+
1968	Brown (44)	78	Ratten	Hypoxie + Ischämie: Stickstoffbeatmung + einseitiges Karotistourniquet	+	40 '	für 0- 24 h	perivaskuläre Astrozytenschwellung	20 '	nicht festgestellt	nach 20 ' ohne Reperfusion	nach 2 h Reperfusion	keine Angaben	lediglich Artefakte nach 24 h
1969	Mc Gee Russel (247)	4	Ratten	Hypoxie + Ischämie: Stickstoffbeatmung + einseitiges Karotistourniquet	+	40 '	für 1 h	perivaskuläre Astrozytenschwellung	keine Angaben	Hippocampus	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben
1970	Bierley (34)	11	Affen	Hypoxie: art. Hypotension (°C mm Hg) Hypoglykämie: 20 mg/ 100 ml Blut	+	24- 36 ' 200-300 '	ohne Zeitangaben durchgeführt	keine Angaben	15 '	Grenzzonen Hippocampus	nach 15 ' ohne Reperfusion	nach 30'- 4 h Reperfusion	nach 90 '- 150 ' Reperfusion	keine Angaben
1970	Hossmann (168)	15	Katzen	Ischämie: Ligatur der A. subclavia d. d. T. brachiocephalicus + Hypotension (80 mm Hg)	+	keine Angaben	ohne Zeitangaben durchgeführt	keine Angaben	60 '	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben

Tabelle 1 Anhang zu Seite: 6, 82, 85

HYPOXIE-/ISCHÄMIEMODELLE VERSCHIEDENER AUTOREN UND IHRE MORPHOLOGISCHEN ERGEBNISSE

Jahr	Autor	Anzahl	Versuchstier	Hypoxie-/Ischämie Modell	Beatmung	Hypoxie-/Ischämie-Dauer	Reperfusion (Zeitangaben)	Ergebnisse: Gefäßwandveränderungen/Frostrombahn	Auftreten erster Schäden nach	Lokalisation selektive Vulnerabilität	Mikrovakuolisation	ischämische Zellveränderungen	ischämische Zellveränderungen mit Inkrustationen	finale Zellveränderungen
1970	Nicholson (269)	21	Affen	Hypoxie: Niederdruckkammer (24 mm Hg O_2- Spannung à 1- 2000 m Höhe)	nicht durchgeführt	10 – 15 '	keine Angaben	nicht festgestellt	keine Angaben	Grenzzonen	keine Angaben	+	+	keine Angaben
1970	Sobotka	7	Hunde	Ischämie: Halsmanschette	+	30-60'	für 130 '	nicht festgestellt	30 ' Ischämie + 100 ' Reperfusion	nicht festgestellt	+	+	nicht festgestellt	nicht festgestellt
1971	Brown (46)	7	Ratten	Hypoxie + Ischämie: Stickstoffbeatmung + einseitiges Karotistourniquet	+	40 '	ohne Zeitangaben durchgeführt	perivaskuläre Astrozytenschwellung	40 ' Hypoxie	Neocortex Hippocampus	nach 40 ' Hypoxie + 45 ' Reperfusion	+	nur Neocortex	nicht festgestellt
1971	Brown (45)	15	Ratten	Hypoxie + Ischämie: Stickstoffbeatmung + einseitiges Karotistourniquet	+	40 '	für 0- 24 h	perivaskuläre Astrozytenschwellung	5 ' Hypoxie	Hippocampus	nach 5 ' Hypoxie	nach 1 h Reperfusion	nach 1 h Reperfusion	keine Angaben
1971	Olsson	42	Katzen	Ischämie: Herz- und Atemstillstand		8- 90 '	für 20' - 4 h	Endothelschwellung	8 ' Ischämie + 30 ' Reperfusion	Großhirnrinde	nach 8 '	+	nicht festgestellt	nicht festgestellt
1972	Ju (401)	keine Angaben	Ratten	Hypoxie: 10 % O_2 , 90 % N_2	nicht durchgeführt	1- 24	nicht durchgeführt	nicht festgestellt	1 Tag Hypoxie	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben
1973	Arsenio-Nunes (9)	42	Katzen	Ischämie: Ligatur der A. subclavia u. d. T. brachiocephalicus, Hypotension (90 mm Hg)	+	30', 90'	ohne Zeitangaben durchgeführt	" flach "	20 ' 90' Ischämie	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben
1973	Hossmann (175)	15	Katzen	Ischämie: Herz- und Atemstillstand	+	30 '	für 8 h	perivaskuläre Astrozytenschwellung	keine Angaben	Hippocampus	keine Angaben	+	+	keine Angaben
1973	Matakas (240)	4 6	Katzen Affen	Ischämie: 1. epidur. Ballon 2. Liquorinfusion	+	20 '	für 6- 48 h	Endothelschwellung intravaskulär= " blebs"	keine Angaben	nicht festgestellt	+	+	+	nach 12 h Reperfusion
1973	Salford (328)	37	Ratten	Hypoxie + Ischämie: O_2 - Druck (28 mm Hg) + einseitige Karotistourniquet	+	30 '	ohne Zeitangaben durchgeführt	NR in der Reperfusionsphase kontrolliert = geringere Schäden	keine Angaben	Sommerscher Sektor	nach 30 ' Hypoxie	nur einige kleine Neurone des Neocortex	nicht festgestellt	keine Angaben
1974	Zellmann (403)	keine Angaben	Kaninchen	Hypoxie + Ischämie: Hypotension + doppelseitiges Karotistourniquet	+	15 ' (HR= 20	ohne Zeitangaben durchgeführt	Endothelschwellung, perivaskuläre Astrozytenschwellung	2 h Reperfusion	nicht festgestellt	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben
1975	Ito (179)	80	" gerbils "	regionale Ischämie: einseitiges Karotistourniquet	nicht durchgeführt	5 ' - 6 h	ohne Zeitangaben durchgeführt	nach 5' - 2 Wochen Reperfusion	5 ' Ischämie	keine Angaben	nach 5 ' Ischämie + Reperfusion	nach 15 ' Ischämie + Reperfusion	nach 30 ' Ischämie + Reperfusion	nach 1 h Ischämie + 1 Woche Reperfusion
1975	Levy (221)	50	Ratten	Hypoxie + Ischämie: Stickstoffbeatmung + einseitiges Karotistourniquet	+	5 - 20 '	ohne Zeitangaben durchgeführt	bei ca. 24 % der Tiere (RR= konstant 100 mm Hg)	5 ' Hypoxie	Sommerscher Sektor	nach 5 '	bei 50 % der Versuchstiere	nur kleine Neurone 25 % der Versuchstiere	keine Angaben
1976	Matveeva (241 242)	40	Ratten	Hypoxie: sauerstoffarme Atemluft	+	40'- 2 h	für 2 h- 2 Monate	nicht festgestellt	40 ' Hypoxie	nicht festgestellt	keine Angaben	+	keine Angaben	keine Angaben
1978	Garcia (121)	8	Ratten	Ischämie: Dekapitation	nicht durchgeführt	5 - 7 h	ohne Zeitangaben durchgeführt	nicht festgestellt	keine Angaben	nicht festgestellt	+	+	keine Angaben	keine Angaben
1978	Garcia (121)	15	Katzen	Ischämie: Ligatur der A. cereb. media	nicht durchgeführt	5- 60 '	für 10 '	nicht festgestellt	15 ' Ischämie	nicht festgestellt	+	+	keine Angaben	keine Angaben

Tabelle 2 Anhang zu Seite: 6, 82, 85

HYPOXIE-/ISCHÄMIEMODELLE VERSCHIEDENER AUTOREN UND IHRE BIOCHEMISCHEN ERGEBNISSE

Versuchsanordnung

Jahr	Autor	Anzahl	Versuchstier	Hypoxie-/Ischämiemodell	Beatmung	Hypoxie-/Ischämie-Dauer	Reperfusion (Zeitangaben)
1955	Thorn (375)	30	Kaninchen	1. Anoxie: CO_2-Beatmung 2. Ischämie: Halsmanschette	+	1. 2-3 ' Anoxie 2. 0,5-9 ' Ischämie	nach 2 ' für 2- 60
1964	Lowry (227)	keine Angaben	Mäuse	Ischämie: Dekapitation	+	0- 20 '	keine Angaben
1965	Sepctor (356(	keine Angaben	Ratten	Hypoxie + Ischämie: Stickstoffbeatmung + einseitiges Karotistourniquet	+	0,6 ', 24h Hypoxie u. Ligatur v. 30 '	nicht durchgeführt
1968	Kaasik (187)	keine Angaben	Ratten	Ischämie: Asphyxie durch Atemstillstand	nicht durchgeführt	1- 4 '	alle Schäden reversibel
1968	White (390)	7	Affen	Hypoxie: isolierte Gehirne	+	1- 3 h	ohne Zeitangaben durchgeführt
1969	Hohorst + (163) Schmehl(359)	keine Angaben	Katzen	Hypoxie: O_2- Gehalt der Atemluft 2- 3 %	+	5- 20 '	nicht durchgeführt
1969	Kalliquist (201)	22	Hunde	Hypoxie + Ischämie: Hypotension- Liquorinfusion	keine Angaben	3- 30 '	ohne Zeitangaben durchgeführt
1970	Hossmann (168)	25	Katzen	Ischämie: Ligatur der A. subclavia li. + A. anonyma re.	+	30 '	für 0- 120 '
1970	Kaasik (188)	keine Angaben	Ratten	Ischämie: Asphyxie durch Atemstillstand	nicht durchgeführt	1- 4 '	nicht durchgeführt
1970	Müller (262)	keine Angaben	Kaninchen	Ischämie: Halsmanschette	+	4 - 10 '	nicht durchgeführt
1971	Olendenon (62)	keine Angaben	Ratten	Hypoxie + Ischämie: Stickstoffbeatmung + einseitiges Karotistourniquet	+	1- 24 h	nicht durchgeführt
1971	Michenfelder (255)	18	Affen	regionale Ischämie: Ligatur der A. cerebri media	+	30- 200 -	nicht durchgeführt
1971	Simon (340) (341)	keine Angaben	Ratten	Hypoxie: Hypotension	+	1 h	nicht durchgeführt
1972	Ekiel (86)	keine Angaben	Ratten	Ischämie: doppelseitiges Karotistourniquet + Hypotension	+	5 - 30 '	nicht durchgeführt

Ergebnisse

Auftreten erster Schäden nach	Glucosekonzentration	Lactat-/Pyruvat-Konzentration	ATP-/Kreatinphosphat- Konzentration
keine Angaben	keine Angaben	Normalisierung: nach 1' Ischämie und 15 ' Reperfusion nach 2 ' Ischämie und 30 ' Reperfusion	nach 2-3 ' Normalisierung
sofort	Aktivierungsanstieg aller Enzyme der Glykolyse	Anstieg	Absinken der Kreatinphosphat-Konzentration
nach 30 ' Beatmung	keine Angaben	Anstieg	Absinken der ATP- Konzentration
1 '	keine Angaben	Anstieg	nach 3 ' Kreatinphosphat vollständig, ATP zur Hälfte aufgebraucht
keine Angaben	keine Angaben	Anstieg	keine Angaben
keine Angaben	keine Angaben	Anstieg	Absinken der Kreatinphosphat- Konzentration bei konstanter ATP- Konzentration
keine Angaben	keine Angaben	Anstieg	keine Angaben
30 '	Vollständiger Verbrauch nach 30 ' Ischämie	Anstieg auf 23- fache Ausgangskonzentration	Kreatinphosphat + ATP vollständig aufgebraucht, nach 1 h Reperfusion ATP auf 50 % der Ausgangskonzentration angestiegen
1 '	keine Angaben	Normalisierung nach 10 ' Reperfusion	nach 2' Normalisierung der ATP, NADH/ NAD- Konzentration
4 '	Abnahme im Großhirn rascher als im Zwischenhirn	anfangs rascher, später verlangsamter Anstieg	anfangs nur Kreatinphosphat, später auch ATP- Abnahme (im Großhirn rascher als im Zwischenhirn
1 h	nach 1- 3 h Absinken nach 3- 6 h Ansteigen	keine Angaben	keine Angaben
30 '	keine Angaben	anfangs rascher, dann verlangsamter Anstieg bis auf 8- fache Ausgangskonzentration	nach 3 h Absinken der ATP- Konzentration auf 30 % des Ausgangswertes
keine Angaben	keine Angaben	langsamer Anstieg	konstante ATP- Konzentration
5 '	starkes Absinken	starker Anstieg	geringe Abnahme der ATP- Konzentration

Tabelle 3 Anhang zu Seite: 6, 22, 24, 27, 85

HYPOXIE-/ISCHÄMIEMODELLE VERSCHIEDENER AUTOREN UND IHRE BIOCHEMISCHEN ERGEBNISSE

Versuchsbedingungen							Ergebnisse			
Jahr	Autor	Anzahl	Versuchstier	Hypoxie-/Ischämie Modell	Beatmung	Hypoxie-/Ischämie-Dauer	Reperfusion (Zeitangaben)	Auftreten erster Schäden nach	Glucosekonzentration	Lactat-/Pyruvat- Konzentration	ATP-Kreatinphosphat- Konzentration
1972	Duffy (76)	keine Angaben	Mäuse	Hypoxie: 3%, 5 % O_2 ; 95 % N_2 Ischämie: Dekapitation	+	1. 15-30' 2. 30 sec	nach 2- 30 ' Hypoxie	15 ' Hypoxie 30 sec Ischämie	rasches Absinken	4- 20 facher Anstieg	konstante ATP- Konzentration geringes Absinken der Kreatinphosphat-Konzentration
1972	Hinsen (156)	keine Angaben	Hunde	Ischämie: Isolierte Gehirne	+	30- 60 '	nach 30-60 ' Ischämie für 1- 8 h	keine Angaben	nach 30' und 8 h: Normalisierung nach 60' und 8 h: keine Normalisierung	keine Angaben	nach 30 ' und 1 h Normalisierung der Kreatinphosphatkonzentration nach 30 ' und 8 h Normalisierung der ATP-Konzentration nach 60 ' und 8 h keine Normalisierung
1972	Mac Millan (233)	keine Angaben	Ratten	Hypoxie: arterieller O_2-Druck: 20,30,40 mm Hg	nicht durchgef.	20 '	nicht durchgeführt	keine Angaben	Aktivierung der Glykolyse	Anstieg	konstante ATP- Konzentration
1972	Wexler (389)	216	" gerbils "	Ischämie: einseitiges Karotistourniquet	+	2- 48 h	keine Angaben	32 h	keine Angaben	keine Angaben	Anstieg der Kreatinphosphat- Konzentration
1973	Bachelard (10)	keine Angaben	Ratten	Hypoxie: arterieller O_2-Druck, 24 mm Hg	+	2- 15 '	keine Angaben	2 '	keine Angaben	rascher Anstieg	konstante ATP- Konzentration
1973	Drewes (75)	keine Angaben	Hunde	Anoxie: isolierte Gehirne	nicht durchgeführt	6 '	nach 6' Anoxie für 2 h	keine Angaben	Aktivierung der Glykolyse	keine Angaben	keine Angaben
1973	Drewes (74)	60	Hunde	Anoxie: isolierte Gehirne	+	6- 30'	für 15- 120 '	6 '	keine Angaben	auch noch nach 6' Anoxie und 2 h Reperfusion erhöht	nach 6', 15 ' und 2 h Normalisierung nach 30' und 2h noch keine Normalisierung
1973	Salford (327)	keine Angaben	Ratten	Hypoxie + Ischämie: Hypotension (30 mm Hg), einseitiges Karotistourniquet	+	30 '	nicht durchgeführt	30 '	konstante Glucose-Konzentration	Anstieg	geringe Abnahme der ATP- Konzentration
1974	Folbergrova (106)	keine Angaben	Ratten	Ischämie: intracranielle Drucksteigerung	+	5 '	für 15 '	keine Angaben	Aktivierung der Glykolyse	keine Angaben	keine Angaben
1974	Holmin (165)	keine Angaben	Ratten	Hypoxie: portocavaler Shunt (arterieller O_2-Druck 30 mm Hg)	+	10- 30 '	nicht durchgeführt	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	Absinken der Kreatinphosphat- Konzentration, konstante ATP- Konzentration
1974	Kogure (205)	keine Angaben	Ratten	Ischämie: Injektion von Kohlepartikeln in die A. carotis communis	nicht durchgeführt	0- 60 '	nicht durchgeführt	5 '	nach 5' Absinken nach 4 h Ansteigen bis zum Ausgangswert	rascher Anstieg nach 4 h Reperfusion: Ausgangswert	nach 5' starke Abnahme der Kreatinphosphat Konzentration + geringe Abnahme der ATP-Konzentration nach 60' Reperfusion Normalisierung (beider Konzentrationen)
1974	Ljunggren (225)	keine Angaben	Ratten	Ischämie: Liquorinfusion	+	1- 15 '	für 180 '	3 '	erhöhte Glucose-konzentration	nach 15 ' Ischämie + 180' Reperfusion Normalisierung	auch nach 180 ' Reperfusion keine Normalisierung
1974	Salford (329)	keine Angaben	Ratten	Hypoxie + Ischämie: Stickstoffbeatmung + einseitiges Karotistourniquet	+	30 '	nicht durchgeführt	30 '	konstante Glucosekonzentration auf der Tourniquetseite	Anstieg auf der Tourniquet-seite	Absinken der Kreatinphosphatkonzentration Anstieg der ATP- Konzentration konstante ATP- Konzentration
1975	Fujishima (112)	13	Ratten	Ischämie: doppelseitiges Karotistourniquet	+	60 '	nicht durchgeführt	keine Angaben	keine Angaben	Anstieg	keine Angaben
1975	Mrsulja (261)	keine Angaben	" gerbils"	Ischämie: einseitiges Karotistourniquet	nicht durchgef.	5- 30 '	für 1- 20 h 1 Woche	5 '	Absinken	Anstieg	keine Angaben
1975	Norberg(281) + Siesjö(282)	keine Angaben	Ratten	Hypoxie: arterieller O_2-Druck: 25 mm Hg	+	1- 30 '	nicht durchgeführt	keine Angaben	Absinken	Anstieg	langsames Absinken der ATP- Konzentration
1976	Nordstroem (283)	keine Angaben	Ratten	1. inkomplette Ischämie: doppelseitiges Karotistourniquet + Hypotension 2. komplette Ischämie: Liquorinfusion	+	30 - 90 ' 30 - 90 '	für 90 '	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	nach inkompletter Ischämie: keine Normalisierung nach kompletter Ischämie: Normalisierung

Tabelle 4 Anhang zu Seite: 6, 22, 24, 27

GEFÄßWANDVERÄNDERUNGEN AM GEHIRN NACH HYPOXIE-/ISCHÄMIE

Jahr	Autor	Anzahl	Versuchstier	Hypoxie- Ischämie Modell	Hypoxie-/ Ischämie- Dauer	Ergebnisse nach Hypoxie-/ Ischämie- Dauer von :
1964	Hills (154)	30	Ratten	Hypoxie + Ischämie: Stickstoffbeatmung + einseitiges Karotistourniquet	2 - 60 '	5 h:Endothelschwellung 48 h: Endothelhypertrophie
1967	Majno(236) + Ames (5)	50	Kaninchen	Ischämie: doppelseitiges Karotistourniquet + Halsmanschette	2,5 - 15 '	5/ 7,5: erste Gefäßwandveränderungen ("blebs") 15 ': wesentlich ausgeprägter
1968	Chiang (60)	14	Kaninchen	Ischämie: doppelseitiges Karotistourniquet + Halsmanschette	0 - 15 '	15 ': perivaskuläre Gliazellschwellung, " blebs "
1969	Cantu (54)	66	Kaninchen	Ischämie: Ligatur der Aorta ascendens	7- 15 '	15 ': 51 % nicht richtig reperfundiert
1969	Cantu (57)	50	Kaninchen	Ischämie: Ligatur der Aorta ascendens	2,5 - 30 '	5 ': Endothelschwellungen, Reperfusionsstörungen
1969	Pratesi (305)	keine Angaben	Kaninchen	Ischämie: doppelseitiges Karotistourniquet	keine Angaben	12': Reperfusion " Lumen verengt "
1970	Hossmann (167)	50	Katzen	Ischämie: Ligatur der zuführenden Hirngefäße	7- 90 '	7 ' + Reperfusion von 20-60' Perfusion der Piagefäße
1971	Clendenon (62)	keine Angaben	Ratten	Hypoxie + Ischämie: Stickstoffbeatmung + einseitiges Karotistourniquet	1 - 24 h	6 h: Endothelschwellung der ischämischen Hemisphäre
1972	Crowell (69)	50	Affen	regionale Ischämie: Ligatur der Arteria cerebri media	2 h- 7 Tage	4 h: Endothelschwellung " blebs "
1973	Crowell (70)	61	Affen	regionale Ischämie: Ligatur der Arteria cerebri media	15'- 24 h	4- 24 h: stark behinderte Reperfusion
1973	Hekmatpanah (151)	20 5	Hunde Affen	Ischämie: Herzstillstand	0- 30 '	3 ' Ischämie: Endothelschwellungen der Piagefäße
1977	Kamiyo (192)	34	Katzen	regionale Ischämie: Ligatur der Arteria cerebri media	1 h - 8	6 h: Reperfusionsstörungen

Tabelle 6 Anhang zu Seite: 14

3.2.1. Vorversuche

3.2.1.1. Versuche zu der Frage des ein- oder doppelseitigen Karotistourniquets

3.2.1.1.1. einseitiges Karotistourniquet 26 Tiere

Versuche 10 Tiere
Kontrollen 6 Tiere
Todesfälle während der Versuche 4 Tiere

Konstanten: Überlebensdauer 24 Stunden
Narkose Nembutal® (70 mg/kg)

Variable: Tourniquetdauer

Tiere	Tourniquetdauer	Bemerkungen
Versuchstiere		
1. Tier	5 '	
2. Tier	10 '	
3. Tier	15 '	
4. Tier	15 '	
5. Tier	20 '	Exophthalmus auf der Tourniquetseite
6. Tier	25 '	nach 4 h Krämpfe an Extremitäten nach 6 h beim Stehen Fallneigung nach Tourniquetseite
7. Tier	30 '	nach 3 h: leichte Krämpfe an den Extremitäten
8. Tier	45 '	
9. Tier	60 '	Tod nach 18 h
10. Tier	15 h	unsichere Tourniquetlage
Kontrolltiere		
3 Tiere	ohne Tourniquet	Dekapitation
3 Tiere	Narkose, ohne Tourniquet	Dekapitation nach 1 h
Todesfälle während der Versuche		
2 Tiere	15 '	Tod nach 45 ' Tod nach 120 '
1 Tier	20 '	Tod vor Abnahme des Tourniquets
1 Tier	35 '	Tod vor Abnahme des Tourniquets

Tabelle Nr. 7 Anhang zu Seite: 52, 73

3.2.1. Vorversuche

3.2.1.1. Versuche zu der Frage des ein- oder doppelseitigen Karotistourniquets

3.2.1.1.2. einseitiges Karotistourniquet und Evansblauinjektion 6 Tiere

Konstanten: Überlebensdauer 3 Stunden
Narkose Nembutal® (70 mg/kg)

Variabeln: Tourniquetdauer
Menge an Evansblau
Injektionszeitpunkt

Tiere	Tourniquetdauer	Menge an Evansblau	Injektionszeitpunkt	Bemerkungen
Versuchstiere				
1	15 '	3 ml	vor Abnahme des Tourniquets	-
1		5 ml	vor Abnahme des Tourniquets	
1	30 '	3 ml	2 h nach Abnahme des Tourniquets	
1		3 ml	nach Abnahme des Tourniquets	
Kontrolltiere				
1	ohne Tourniquet	-	-	
1	15 '			Exophthalmus auf der Tourniquetseite

Tabelle Nr. 8 Anhang zu Seite: 77

3.2.1. Vorversuche

3.2.1.1. Versuche zu der Frage des ein- oder doppelseitigen Karotistourniquets

3.2.1.1.3. doppelseitiges Karotistourniquet und Bestimmung der letalen Tourniquetdauer

histologische Auswertung 6 Tiere
biochemische Auswertung 8 Tiere

Konstante: Narkose Nembutal^{R} (70 mg/kg)

Variable: Tourniquetdauer

Tiere	letale Tourniquetdauer
HISTOLOGISCHE AUSWERTUNG	
1	4 '
2	5 '
1	6 '
1	7 '
1	10 '
BIOCHEMISCHE AUSWERTUNG	
1	4 '
2	5 '
1	9 '
1	11 '
2	17 '

Tabelle Nr. 9 Anhang zu Seite: 53, 76, 81

.2.1. Vorversuche

.2.1.1. Versuche zu der Frage des ein- oder doppelseitigen Karotistourniquets

.2.1.1.4. doppelseitiges Karotistourniquet und Ermittlung der Tourniquetdauer sowie der Überlebensdauer

ourniquetdauer 3 Minuten: Versuche 10 Tiere
Todesfälle während der Versuche 9 Tiere

ourniquetdauer 5 Minuten: Versuche 8 Tiere
Todesfälle während der Versuche 8 Tiere

onstanten: Tourniquetdauer 3 Minuten bzw. 5 Minuten
Narkose Nembutal® (70 mg/kg)

ariable: Überlebensdauer 1 Stunde, 2 Stunden, 3 Stunden

iere	Tourniquetdauer	Überlebensdauer
ersuchstiere	3 '	1 h 2 h Tod nach Ø 8 h (7,5 h, 9,5 h und 7 h)
odesfälle ihrend der ersuche	3 '	Tod während der Tourniquetlage sofort nach Abnahme des Tourniquets 5 ' 10 ' 15 ' 40 ' 60 '
rsuchstiere	5 '	1 h 2 h 3 h
desfälle hrend der rsuche		1 ' 3 ' 40 ' 60 ' 90 '

belle Nr. 10 Anhang zu Seite: 53, 60, 81

3.2.1. Vorversuche

3.2.1.1. Versuche zu der Frage des ein- oder doppelseitigen Karotistourniquets

3.2.1.1.5. Empfindlichkeit der Tiere bei vierminütigem, doppelseitigem Karotistourniquet

Konstante: Ischämiedauer 4 Minuten

Anzahl	Tod nach Minuten
2	10 '
1	15 '
2	30 '
1	40 '
1	45 '
1	50 '

Tabelle Nr. 11 Anhang zu Seite: 53, 81

3.2.1.2. Versuche zu dem Vergleich der Überlebensdauer nach unterschiedlicher Tourniquetdauer mit und ohne Heparinanwendung

3.2.1.2.1. mindestens 140 Tage alte Tiere ohne Heparinanwendung — 12 Tiere
Kontrolltiere — 7 Tiere

Konstanten: Narkose — Nembutal^{R} (35 mg/kg, wenn nicht anders erwähnt)
Überlebensdauer — maximal 24 Stunden

Variable: Tourniquetdauer — 1, 2, 3, 4 Minuten

Tiere	Tourniquetdauer	Zeit bis zum Erwachen aus der Narkose	Tod/Tötung nach Stunden
Kontrolltiere			
3	(ohne Histologie)$_{R}$	Ø 3,5 h	
3	70 mg/kg Nembutal^{R}	Ø 6,2 h	24 h
1			
Versuchstiere			
1		5 h	
1	1 '	5,5 h Ø 6,8 h	24 h
1		10 h	
1		7 h	
1	2 '	7 h Ø 7,6 h	24 h
1		9 h	
1		6 h	24 h
1	3 '		14,5 h
1			1 h
1		kein Erwachen aus der Narkose	7,5 h
1	(70 mg/kg Nembutal^{R})		9,5 h Ø 8 h
1			7 h
1		kein Erwachen aus der Narkose	7 h
1	4 '		4,5 h Ø 5,3 h
1			4,5 h

Tabelle Nr. 12

Anhang zu Seite: 54, 55, 58, 60, 81, 87, 88

2.2.1. Vorversuche

3.2.1.2. Versuche zu dem Vergleich der Überlebensdauer nach unterschiedlicher Tourniquetdauer mit und ohne Heparinanwendung

3.2.1.2.2. 60 bis 100 Tage alte Tiere ohne Heparinanwendung 14 Tiere

Konstante: Narkose Nembutal^{R} (35 mg/kg)

Variable: Tourniquetdauer 1, 2, und 3 Minuten

Tiere	Tourniquetdauer	Zeitdauer bis zum Erwachen aus der Narkose	Tod nach Minuten/Stunden	
1	1 '	7 h	8 h	Ø 13 h
1		11,5 h	19,5 h	
1		kein Erwachen aus der Narkose	11 h, 50 '	
1			(10')	
1			(5')	
1	2 '	5 h	10 h	Ø 10 h
1		kein Erwachen aus der Narkose	(30 ')	
1			(20 ')	
1	3 '	4 h	19 h	Ø 5,5 h
1		kein Erwachen aus der Narkose	10 h	
1			2 h	
1			1,5 h	
1			45 '	
1			30 '	

(In Klammer gesetzte Werte wurden nicht bei der Berechnung der Durchschnittswerte berücksichtigt.)

Tabelle Nr. 13 Anhang zu Seite: 55, 88

3.2.1.3.1. mindestens 140 Tage alte Tiere/geringe Dosen — 11 Tiere
Kontrolltiere — 4 Tiere
Todesfälle während der Versuche — 6 Tiere

Konstante: Tourniquetdauer — 4 Minuten

Variabeln: Heparindosierung — 6 000 - 24 000 IE/kg
Injektionszeitpunkt
Wirkungsdauer
Überlebensdauer

Tiere	Dosierung	Injektionszeitpunkt	Wirkungsdauer	Überlebensdauer	Tod vor Versuchsende nach Minuten
Kontrolltiere					
1	6 000 IE/kg	Kontrolltiere ohne Tourniquet	2 h	2 h	
1	12 000 IE/kg				
1	18 000 IE/kg				
1	24 000 IE/kg				
1	12 000 IE/kg		70 '		70 '
Versuchstiere					
1	6 000 IE/kg	vor Abnahme des Tourniquets	1 h	1 h	
1					
1					
1	6 000 IE/kg		2 h	2 h	
1	12 000 IE/kg				
1					
2	18 000 IE/kg		5 '		5 '
1			15 '		15 '
1	24 000 IE/kg		30 '		30 '
			2 h	2 h	
1					
1	6 000 IE/kg	1 h nach Abnahme des Tourniquets	2 h	3 h	
1					
1			15 '		75 '
1	6 000 IE/kg	2 h nach Abnahme des Tourniquets	1 h	3 h	

Tabelle Nr. 1

Anhang zu Seite: 58, 59

3.2.1. Vorversuche

3.2.1.3. Versuche zu der Ermittlung einer adäquaten Volumenbelastung und des geeigneten Injektionszeitpunkts

3.2.1.3.2. 60 bis 100 Tage alte Tiere/hohe Dosen — 15 Tiere

Konstanten: Tourniquetdauer — 4 Minuten
(Überlebensdauer — 2 Stunden)

Variabeln: Heparindosierung
Injektionszeitpunkt

Kochsalzvolumen / Heparindosierung	Injektionszeitpunkt: vor Abnahme des Tourniquets — Anzahl	vor Abnahme des Tourniquets — Überlebensdauer	1 h nach Abnahme des Tourniquets — Anzahl	1 h nach Abnahme des Tourniquets — Überlebensdauer
4 ml Kochsalz	1 1 1 1 1	15 ' 20 ' 25 ' 30 ' Tötung nach 2 h	keine Versuche durchgeführt	
50 000 IE/kg	3 1 2	Exitus bei der Injektion 30 ' Tötung nach 2 h	2	2 h
44 000 IE/kg	keine Versuche durchgeführt		3	2 h

Tabelle Nr. 15 Anhang zu Seite: 58, 59, 87

3.2.2.1.1. heparinisierte Tiere, kurze Überlebensdauer 50 Tiere

Konstanten: Tourniquetdauer 4 Minuten
Injektionszeitpunkt vor Abnahme/1 h nach Abnahme des Tourniquets

Variable: Heparindosierung 12 000 - 42 000 IE/kg

Volumen/ Heparindosierung	Injektionszeitpunkt			
	vor Abnahme des Tourniquets		1 h nach Abnahme des Tourniquets	
	Tieranzahl	Überlebensdauer	Tieranzahl	Überlebensdauer
12 000 IE/kg	1	30 '	3	2 h
	1	6 '		
	1	90 '		
	1	2 h		
18 000 IE/kg	1	40 '	3	2 h
	1	45 '		
	1	2 h		
24 000 IE/kg	1	10 '	3	2 h
	1	30 '		
	1	40 '		
	1	105 '		
30 000 IE/kg	1	30 '	3	2 h
	1	90 '		
	1	2 h		
36 000 IE/kg	2	Exitus bei der Injektion	3	2 h
	1	2 '		
	1	1 h		
	3	2 h		
42 000 IE/kg	1	Exitus bei der Injektion	2	Exitus bei der Injektion
3,5 ml Kochsalz	3	2 h	3	2 h
	1	10 '		

Tabelle Nr. 16 Anhang zu Seite: 58, 61, 87, 89

3.2.2. Histomorphologische Ergebnisse

3.2.2.1. Nervenzellschädigungen

3.2.2.1.2. heparinisierte Tiere, längere Überlebensdauer 19 Tiere

Konstanten:	Tourniquetdauer	4 Minuten
	Heparindosierung	12 000 IE/kg und 24 000 IE/kg
Variable:	Injektionszeitpunkt	vor Abnahme des Tourniquets 1 h nach Abnahme des Tourniquets

Versuchsgruppen	Injektionszeitpunkt			
	vor Abnahme des Tourniquets		1 h nach Abnahme des Tourniquets	
	Tieranzahl	Überlebensdauer	Tieranzahl	Überlebensdauer
60 - 100 Tage alte Tiere 12 000 IE/kg	1	3 h	2	(10')
	1	4 h	1	12 h
	1	6 h Ø 5,5 h	1	13 h Ø 14 h
	1	9 h	1	17 h
mind. 140 Tage alte Tiere 24 000 IE/kg	2	30 '	1	Exitus nach d. Injektion
	2	45 '	1	2 h 10 '
	1	3,5 h	1	2 h 20 ' Ø 2 h 25 '
			1	2 h 50 '
			1	(8 h)

(In Klammer gesetzte Werte wurden bei der Berechnung der Durchschnittswerte nicht berücksichtigt.)

Tabelle Nr. 17 Anhang zu Seite: 58, 61, 62, 87, 88, 89

3.2.2. Histomorphologische Ergebnisse

3.2.2.2. Blutungen

3.2.2.2.1. heparinisierte Tiere 50 Tiere

Konstante: Tourniquetdauer 4 Minuten

Variable: Heparindosierung

Heparindosierung	Tieranzahl	nicht artifizielle Blutungen		artifizielle Blutungen			
				parenchymatöse		leptomeningeale	
		vor Abnahme des Tourniquets	1 h nach Abnahme des Tourniquets	vor Abnahme des Tourniquets	1 h nach Abnahme des Tourniquets	vor Abnahme des Tourniquets	1 h nach Abnahme des Tourniquets
12 000 IE/kg	7	keine	keine	X (60')	keine	X (30') X (60')	X (120')
18 000 IE/kg	6	keine	keine	keine	X (120')	X (40')	3 x (120')
24 000 IE/kg	7	keine	X (120')	X (40')	keine	X (40') X (70')	3 x (120 ')
30 000 IE/kg	6	X (30')	X (120')	X (90')	keine	2 x (90') (30')	3 x (120')
36 000 IE/kg	10	keine	keine	2 x (120')	keine	2 x (120')	keine
42 000 IE/kg	6	X (bei einem Einzelversuch Injektionstod)	keine	keine	keine	X (Injektionstod)	3 x (Tod zweier Tiere bei der Injektion
3,5 ml NaCl	8	keine	keine	keine	keine	X (120')	3 x (120')
Blutungen insgesamt	50	2 (n = 27) + 2 (n = 23)= 4 (n = 50)		5 (n = 27) + 1 (n = 23)= 6 (n = 50)		11 (n = 27) + 16 (n = 23)= 27 (n = 50)	

In Klammer gesetzte Werte: Überlebensdauer
X: Anzahl der Blutungen
n: Anzahl der Versuchstiere

Tabelle Nr. 18 Anhang zu Seite: 63, 84

3.2.2. Histomorphologische Ergebnisse

3.2.2.2. Blutungen

3.2.2.2.2. Kontrolltiere 39 Tiere

Anzahl	Behandlung		Blutungen		
	Tourniquet-dauer	Überlebens-dauer	nicht artifizielle	artifizielle	
				parenchymatöse	leptomeningeale
16	Tiere ohne Vorbehandlung Narkosetiere		keine	1	8
3	3 '	2 h	keine	keine	8
2	5 '	2 h	keine	2	3
3	5 '	3 h	keine	keine	2
3	1 '	24 h	keine	keine	2
3	2 '	24 h	keine	keine	1
6	3 '	Ø 10 h	1	keine	1
3	4 '	Ø 5,3 h	keine	keine	3

Tabelle Nr. 19 Anhang zu Seite: 63, 84

3.2.3. Biochemische Ergebnisse

3.2.3.1. Vorversuche

Versuchstiere 12 Tiere
Kontrolltiere 32 Tiere

Serie	ATP mmol/l	Lactat mmol/l	Glucose mmol/l
unbehandelte Tiere (dekapitiert)	0,17	5,25	-
	0,19	5,13	0,794
	0,24	7,22	0,196
Narkosetiere	1,04	5,40	0,647
	0,84	7,41	1,058
	0,76	7,80	1,058
einseitiges Karotistourniquet(1 h), Reperfusion (1 h)	1,00	6,20	-
	0,45	6,16	1,666
	1,01	6,99	1,450
einseitiges Karotistourniquet (30'), Reperfusion (1h)	0,52	8,12	-
	0,33	5,60	-
	0,16	7,26	-
letale Tourniquetdauer (Ø 5 - 7') ("keine Reperfusion")	0,21	8,59	0,118
	0,41	6,24	-
	0,38	6,75	1,294
	0,54	7,91	0,804
doppelseitiges Karotistourniquet (4'), Reperfusion (1h)	0,33	5,80	1,607
	1,28	7,33	1,725
	0,98	5,94	-
doppelseitiges Karotistourniquet (4'), Reperfusion (2h)	0,68	6,95	0,216
	1,28	6,63	0,332
	1,35	3,95	-

Tabelle Nr. 21 Anhang zu Seite: 74

3.2.3. Biochemische Ergebnisse

3.2.3.2. Todesfälle während der Vorversuche (9 Tiere)

Konstante: einseitiges Karotistourniquet

Variable: Tourniquetdauer

Tiere	Tourniquetdauer	Tod nach Minuten
5	20 '	(keine Reperfusion)
1	60 '	10 '
1		15 '
1		20 '
1		35 '

Tabelle Nr. 22 Anhang

3.2.3. Biochemische Ergebnisse

3.2.3.3. Hauptversuche

Versuchstiere 20 Tiere
Kontrolltiere 20 Tiere

Konstante: doppelseitiges Karotistourniquet von 4 Minuten Dauer

Tiere	ATP mmol/kg	Lactat mmol/kg	Glucose mmol/kg
Kontrolltiere	0,68	6,06	1,04
	0,58	5,34	0,83
	0,76	5,56	0,88
	0,69	4,88	0,88
	0,43	5,59	0,83
	0,47	5,43	0,73
	0,57	5,85	0,81
	0,67	5,68	0,84
	0,71	5,60	0,84
	0,91	4,85	0,88
Versuchstiere	0,55		0,36
	0,60	8,43	0,43
	0,33	8,96	0,68
	0,60		0,39
	0,14	10,03	0,18
	0,57	9,68	0,68
	0,49	10,97	0,68
	0,63	7,94	0,61
	0,71	7,42	0,71
	0,55	10,70	0,53

Tabelle Nr. 23 Anhang zu Seite: 69

Lebenslauf

Ludwig Schaaf, geboren am 27. September 1954 in Baden-Baden als Sohn des Arztes Dr. med. Fritz Schaaf und seiner Ehefrau Hiltraut Schaaf, geb. Pfeilsticker.

11. 04. 1961	Eintritt in die Grundschule in Baden-Baden
01. 10. 1962	Umzug nach Reutlingen
27. 04. 1965	Eintritt in das Friedrich-List-Gymnasium, Reutlingen
27. 06. 1973	Reifeprüfung am Friedrich-List-Gymnasium, Reutlingen
15. 10. 1973	Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der Universität Kiel
25. 08. 1975	Ärztliche Vorprüfung an der Universität Kiel
15. 10. 1975	Fortsetzung des Studiums der Humanmedizin am Klinikum Mannheim der Universität Heidelberg
31. 08. 1976	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung an der Universität Heidelberg
15. 10. 1976	Fortsetzung des Studiums der Humanmedizin an der Universität Lausanne
15. 10. 1977	Fortsetzung des Studiums der Humanmedizin an der Universität Tübingen
15. 03. 1979	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung an der Universität Tübingen
23.04. 1979 bis 30. 03. 1980	Praktisches Jahr am Städtischen Krankenhaus Friedrichshafen (Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen)
10. 04. 1980 und 23. 04. 1980	3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung an der Universität Tübingen bzw. dem Städtischen Krankenhaus Friedrichshafen